

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 11 月 8 日 (08.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/82925 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/167, 31/40, 31/4453, 31/4709, 31/4545, 31/454, 31/4375, 31/47, 31/4725, C07C 233/80, 237/48, C07D 211/16, 211/14, 211/18, 295/135, 405/12, 401/06, 417/06, 401/12, 211/22, 471/04, A61P 43/00, 3/04

番地 50 Ibaraki (JP). 竹河志郎 (TAKEKAWA, Shiro) [JP/JP]; 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 B-305号 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03614

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 4 月 26 日 (26.04.2001)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-134295 2000 年 4 月 28 日 (28.04.2000) JP
特願 2000-384897
2000 年 12 月 13 日 (13.12.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

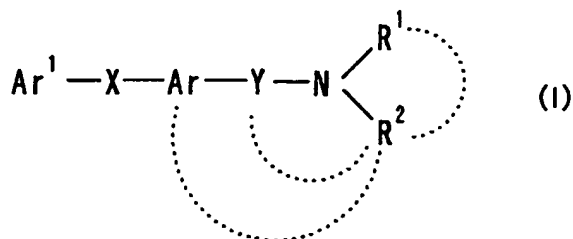
添付公開書類:
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石原雄二 (ISHI-HARA, Yuji) [JP/JP]; 〒664-0874 兵庫県伊丹市山田3丁目3番8号 Hyogo (JP). 鈴木伸宏 (SUZUKI, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒305-0861 茨城県つくば市大字谷田部1077

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MELANIN CONCENTRATING HORMONE ANTAGONISTS

(54) 発明の名称: メラニン凝集ホルモン拮抗剤



thereto and Y may form an optionally substituted nitrogenous heterocycle, or R² together with the nitrogen atom adjacent thereto, Y, and Ar may form a fused ring.

(57) Abstract: Melanin concentrating hormone antagonists containing compounds of the general formula (I) or salts thereof are useful as preventive or therapeutic drugs for obesity and so on wherein Ar¹ is an optionally substituted cyclic group; X and Y are each independently a spacer having a C₁₋₆ main chain; Ar is an optionally substituted fused polycyclic aromatic ring; R¹ and R² are each independently hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group, or alternatively R¹ and R² together with the nitrogen atom adjacent thereto may form a nitrogenous heterocycle, or R² together with the nitrogen atom adjacent thereto,

[続葉有]

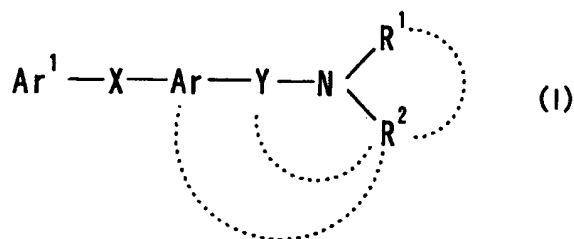
BEST AVAILABLE COPY

WO 01/82925 A1



(57) 要約:

式:



〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を；
 X および Y は同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；
 Ar は置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；
 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子、 Y および Ar とともに縮合環を形成していてもよい〕
 で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤は、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

明 細 書

メラニン凝集ホルモン拮抗剤

5 技術分野

本発明は、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。

背景技術

- 10 摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関
- 15 節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

- そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから
- 20 活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。

- 一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン（以下、MCH
- 25 と略記することもある）は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCH ノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー (Nature)、396 巻、670 頁、1998 年]。これらのことから、MCH 拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬ある

WO 01/82925

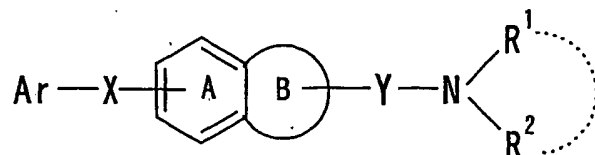
PCT/JP01/03614

2

いは抗肥満薬になると期待されているが、未だ MCH 拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

一方、アミン誘導体として、以下の化合物が知られている。

1) W098/38156 には、 β アミロイド蛋白産生・分泌阻害作用を有する式



5

〔式中、Ar は置換基を有していてもよい環集合芳香族基または置換基を有していてもよい縮合芳香族基を示し、

Xは結合手などを示し、

Yは酸素原子または硫黄原子を介していてもよく、かつ置換基を有していて

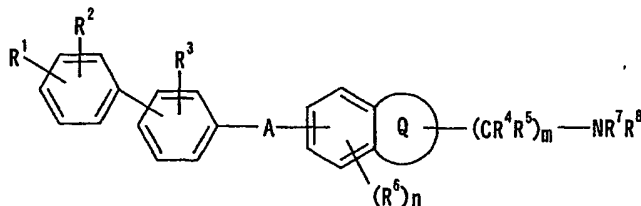
10 もよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を示し、

R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを示し、あるいは R^1 と R^2 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、

15 A環は式 $-\text{X}-\text{Ar}$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基の外に置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を示し、

B環は、式 $-\text{Y}-\text{NR}^1\text{R}^2$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基の外に置換基をさらに有していてもよい4ないし8員環を示す。ただし、A環とB環とで形成される縮合環がインドール環のとき、 $-\text{X}-\text{Ar}$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基は該インドール環の4-、6-
20 または7-位に置換する。〕で表される化合物またはその塩が記載されている。

2) W095/32967 には、5HT1D アンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式



WO 01/82925

PCT/JP01/03614

3

〔式中、Aは、Rが水素またはC₁₋₆アルキルであるCONR；

Qは酸素、窒素または硫黄から選択される1ないし3個のヘテロ原子を含む
所望により置換されていてもよい5ないし7員の複素環；

R¹は水素、ハロゲンなど；

5 R²およびR³は独立して水素、ハロゲンなど；

R⁴およびR⁵は独立して水素またはC₁₋₆アルキル；

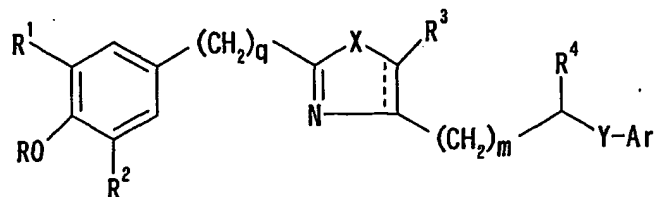
R⁶はハロゲン、ヒドロキシなど；

R⁷およびR⁸は独立して水素、C₁₋₆アルキルなど；

mは0ないし4；

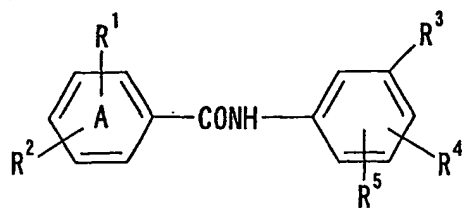
10 nは0、1または2である〕で示される化合物またはその塩が記載されている。

3) W098/15274 には、抗酸化活性を有し、アルツハイマー病などの改善が
期待される、式



15 〔式中、Ar はフェニルなどを；Xは-O-または-S-を；YはC R⁵ R⁶-
(R⁵はHを、R⁶は-Hなどを；Zは-CH₂-または-N-を；RはHまたは
- (C1-C6) アルキルを；R¹およびR²は独立して- (C1-C6) アルキルな
などを；R³はHなどを；R⁴は水素などを；mは0ないし2の整数を；qは0ま
たは1を；nは0ないし4の整数を；pは1ないし6の整数を；tは1ない
20 し4の整数を示す〕で表される化合物が記載されている。

4) EP533266 には、5HT1D アンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改
善が期待される、式

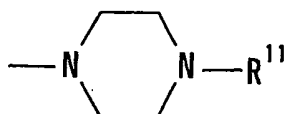


WO 01/82925

PCT/JP01/03614

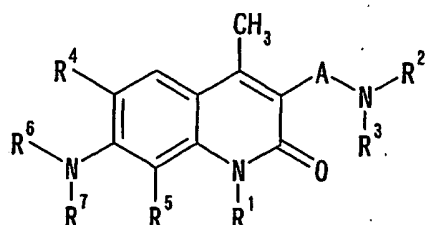
4

[式中、 R^1 はハロゲンなどを； R^2 はハロゲンなどから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいフェニルを； R^3 は



を； R^4 および R^5 は独立して水素、ハロゲンなどを； R^{11} は水素または C_{1-6} アルキルを示す]で表される化合物が記載されている。

5) DE2502588 には、小腸肥大症などの改善が期待される、式

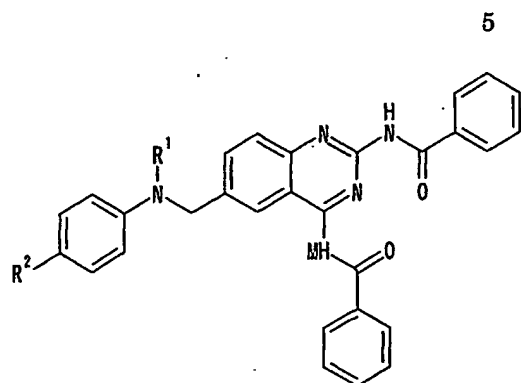


[式中、 R^1 は、水素、Me、Etなどの低級アルキルを； NR^2R^3 は、 NH_2 、 $NHMe$ などの一級アミン、 NEt_2 、 NBu_2 などの二級アミン、pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinylなどの環状アミンを； R^4 および R^5 は、水素、Meなどの低級アルキル、OMeなどの低級アルコキシ、ハロゲン； R^6 は、水素、Me、Etなどの低級アルキルを； R^7 は、H、Me、Etなどの低級アルキル、 COR^8 (R^8 はアルコキシ、アリールオキシ、 NR^9R^{10} 、(NR^9R^{10} は、 NH_2 、 $NHMe$ などの置換されててもよい一級アミン、 NEt_2 、 NBu_2 などの二級アミン、pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinylなどの環状アミン))を；Aは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ などのアルキル鎖を表す]で表される化合物が記載されている。

6) ジャーナル オブ ケミカルソサイエティー(J. Chem. Soc)、4678 (1962)、あるいはジャーナル オブ ヘテロサイクリックケミストリー(J. Heterocycl. Chem)、24、345 (1987)には、葉酸拮抗作用を有する、式

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

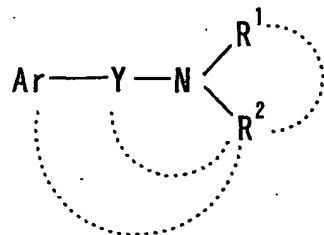


[式中、 R^1 は水素、Me、Etなどのアルキルを、 R^2 は、水素、ハロゲン、カルボン酸エステルを表す]で表される化合物が記載されている。

肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

発明の開示

本発明者らは MCH 拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結果、式

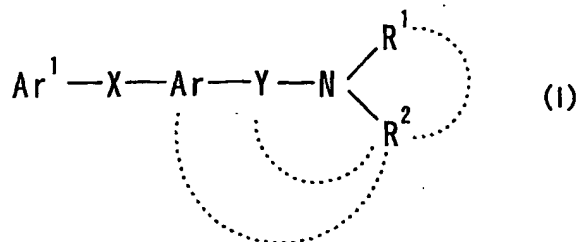


10

(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される化合物に、式： Ar^1-X- (式中の記号は前記と同意義を示す)で表される基を導入した誘導体が優れた MCH 拮抗作用を有することを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

15 1) 式



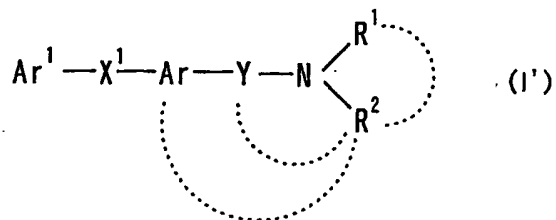
[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を；

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

6

- XおよびYは同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；
 Arは置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；
 R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子ともに置換基を有し
 5 ていてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい] で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤；
- 10 2) R¹およびR²が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R²が隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する前記1) 記載の剤；
- 15 3) メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記1) 記載の剤；
- 4) 肥満症の予防・治療剤である前記1) 記載の剤；
- 5) 式



- 20 [式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；
 X¹はCONR⁸、NR⁸CO (R⁸は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルを示す)、OCO または COO を；
 Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；
- 25 Arは置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；
 R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

7

い炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい。ただし、 X^1 がCONR (Rは水素原子または C_{1-6} アルキルを示す) であるとき、Arはハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシをそれぞれ1または2個有していてもよいインドールまたはベンズオキサゾールでなく； X^1 がCONHであるとき、Arはアルキル、アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基を有していてもよい4-メチル-2-キノロンでないか、または2-ベンゾイルアミノ-キナゾリンでなく； X^1 がCOOであるとき、 Ar^1 は置換基を有していてもよい芳香族基でない。] で表される化合物またはその塩；

6) X^1 がCONR⁸またはNR⁸CO (R⁸は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルを示す) であり、 R^1 および R^2 が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、 R^2 が隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する前記5) 記載の化合物；

7) Ar^1 で示される環状基が芳香族基である前記5) 記載の化合物；

8) 芳香族基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および5ないし10員芳香族複素環から選ばれる2または3個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である前記7) 記載の化合物；

9) Ar^1 が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個有していてもよいフェニル、ピフェニルまたはフェニル-ピリジルである前記5) 記載の化合物；

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

8

- 1 0) Ar¹が、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールで置換されていて
もよいピペリジニルである前記5) 記載の化合物；
- 1 1) X¹がCONHまたはCOOである前記5) 記載の化合物；
- 1 2) Arで示される縮合多環式芳香環が炭素数9ないし14の縮合多環式芳
5 香族炭化水素である前記5) 記載の化合物；
- 1 3) Arで示される縮合多環式芳香環が10員縮合多環式芳香族複素環であ
る前記4) 記載の化合物；
- 1 4) Arで示される縮合多環式芳香環がキノリンまたはナフタレンである前
記5) 記載の化合物；
- 10 1 5) X¹がCONR⁸またはNR⁸CO (R⁸は水素原子、ハロゲン化されていても
よいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニ
ル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルを示す) であり、
Arがキノリンまたはナフタレンである前記5) 記載の化合物；
- 1 6) Yで示される主鎖の原子数1ないし6のスペーサーが、-O-、-S-、
15 -CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸- (R⁸は水素原子、ハロゲン化されてい
てもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カル
ボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルを示す) およ
びハロゲン化されていてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基から選ばれる1
ないし3個からなる2価基である前記4) 記載の化合物；
- 20 1 7) YがC₁₋₃アルキレンである前記5) 記載の化合物；
- 1 8) R¹とR²とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒
素複素環を形成する前記4) 記載の化合物；
- 1 9) 含窒素複素環がモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、
1,3-チアゾリジン、1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、
25 2,3-ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたは1,2,3,4
-テトラヒドロイソキノリンである前記18) 記載の化合物；
- 2 0) 前記5) 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；
- 2 1) 前記5) 記載の化合物のプロドラッグ；
- 2 2) 4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル][1,1'-

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

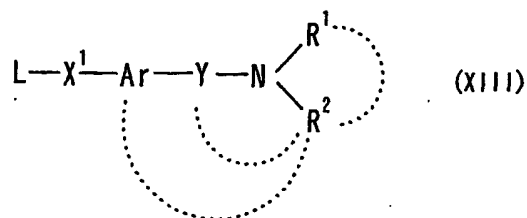
9

- ビフェニル]-4-カルボキサミド；
 4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-
 4-カルボキサミド；
 4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニ
 5 ル]-4-カルボキサミド；
 4'-フルオロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニ
 ル]-4-カルボキサミド；
 4'-クロロ-N-[2-[(2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチ
 ル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
 10 4'-クロロ-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノ
 リニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
 4-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-ピ
 ペリジンカルボキサミド；
 N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボ
 15キサミド；
 6-(4-メチルフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチ
 ンアミド；
 4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピ
 ペリジンカルボキサミド；
 20 6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチ
 ンアミド；
 6-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチン
 アミドまたはこれらの塩である前記 5) 記載の化合物；
 2 3) 式： $\text{Ar}^1\text{-H}$ (XII)
 25 [式中、 Ar^1 は前記 5) 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩と、
 式

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

10



[式中、Lは脱離基を、その他の記号は請求項5)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式(I')で表される化合物またはその塩の製造方法；

- 5 24) 摂食抑制剤である前記1)記載の剤；
 - 25) 前記1)記載のメラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療剤、高血圧治療剤および動脈硬化症治療剤から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせてなる医薬；
 - 26) 式(I)で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防または治療方法；
 - 10 27) 式(I)で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法；
 - 28) メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤を製造するための、式(I)で表される化合物またはその塩の使用；
 - 15 29) 肥満症の予防・治療剤を製造するための、式(I)で表される化合物またはその塩の使用；
- などに関する。

- 20 Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、芳香族基、非芳香族環状炭化水素基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

ここで、「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基などが挙げられる。

- 25 該単環式芳香族基としては、単環式芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式芳香環」としては、例えばベン

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

11

ゼン環、5 または 6 員芳香族複素環が挙げられる。

「5 または 6 員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上(例えば、1~3 個)を含む 5 または 6 員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または 3-チエニル、2-, 3-または 4-ピリジル、2-または 3-フリル、2-, 4-または 5-チアゾリル、2-, 4-または 5-オキサゾリル、1-3-または 4-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-, 4-または 5-ピリミジニル、1-, 2-または 3-ピロリル、1-, 2-または 4-イミダゾリル、3-または 4-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルなどが挙げられる。

「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは 2 ないし 4 環式、さらに好ましくは 2 または 3 環式)芳香環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基を示す。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数 9 ないし 14 の縮合多環式(2 または 3 環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個以上(例えば、1~4 個)を含む 9 ないし 14 員、好ましくは 9 または 10 員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。「縮合多環式芳香族複素環」は、さらに好ましくは 10 員縮合多環式芳香族複素環である。

「縮合多環式芳香族複素環」の具体例としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

12.

ル、ナフト[2,3-b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、チオキサントテンなどが挙げられる。

「縮合芳香族基」の具体例としては、1-ナフチル；2-ナフチル；2-,3-,4-,5-または8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フタラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル；2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

「環集合芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。

該芳香環集合体としては、例えば、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素(例、ベンゼン、ナフタレンなど)および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが挙げられる。

芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

「環集合芳香族基」の具体例としては、2-,3-または4-ビフェニル；3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

13

サジアゾール-5-イル; 3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル;
 3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-
 (3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-インドリル)-
 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 4-フェニルチアゾール-2-イル; 4-
 5 -(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル; 4-フェニル-1, 3-オキサゾ
 ール-5-イル; 5-フェニル-イソチアゾール-4-イル; 5-フェニルオキ
 サゾール-2-イル; 4-(2-チエニル)フェニル; 4-(3-チエニル)フェニ
 ル; 3-(3-ピリジル)フェニル; 4-(3-ピリジル)フェニル; 6-フェニル-
 3-ピリジル; 5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル; 4-(2-ナ
 10 フチル)フェニル; 4-(2-ベンゾフラニル)フェニル; 4, 4'-テルフェニル;
 5-フェニル-2-ピリジル; 2-フェニル-5-ピリミジニル; 4-(4-
 ピリジル)フェニル; 2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル; 2, 4-ジ
 フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル; 3-フェニル-イソオキサゾール
 -5-イル; 5-フェニル-2-フリル; 4-(2-フリル)フェニルなどが挙げ
 15 られる。

前記した「芳香族基」のなかでも、「炭素数6ないし14の単環式または
 縮合多環式芳香族炭化水素および5ないし10員芳香族複素環から選ばれる2
 または3個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基
 (好ましくは2-, 3-または4-ピフェニリル; 6-フェニル-3-ピリジル、
 20 5-フェニル-2-ピリジルなど)」が好ましい。

「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8}
 C_{3-8} シクロアルケニルなどが挙げられる。

ここで、 C_{3-8} シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロ
 25 プチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチ
 ルなどが挙げられる。

C_{3-8} シクロアルケニルの具体例としては、シクロプロペニル、シクロブテ
 ニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオ
 クテニルなどが挙げられる。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

14

前記した「非芳香族環状炭化水素基」のなかでも、 C_{3-8} シクロアルキルが好ましく、とりわけシクロヘキシルが好ましい。

「非芳香族複素環基」としては、例えば、単環式非芳香族複素環基、縮合多環式非芳香族複素環基などが挙げられる。

- 5 該「単環式非芳香族複素環基」としては、単環式非芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式非芳香族複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1~3個)を含む5ないし8員の単環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、テトラヒドロチオフェン、
- 10 テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、
- 15 ヘキサメチレンイミン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサンなどが挙げられる。

- 「縮合多環式非芳香族複素環基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式)非芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式非芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1~4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンズイミダゾール、ジヒドロベンズオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンズイソチアゾール、
- 20 ジヒドロナフト[2,3-b]チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカル
- 25

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

15

バゾール、テトラヒドロ-β-カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテンなどが挙げられる。

前記した「非芳香族複素環基」のなかでも、「5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはピペリジニル（ピペリジノ）；ピペラジニル；ピロリジニル；1, 3-ジオキサニルなど）」が好ましい。

Ar¹で示される「環状基」は、好ましくは単環式芳香族基（好ましくはフェニル）、環集合芳香族基（好ましくはビフェニル、フェニルピリジル）、5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはピペリジニル（ピペリジノ）、1, 3-ジオキサン）などである。

10

Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリールオキシ-C₁₋₆アルキル（例、フェノキシメチルなど）、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニル（例、メチルフェニルエテニルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル、アミノ、アミノ-C₁₋₆アルキル（例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど）、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル（例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど）、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキ

25

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

16

ル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが
5 挙げられる。

Ar¹で示される「環状基」は、上記置換基を、環状基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

また、Ar¹で示される「環状基」が非芳香族環状炭化水素基あるいは非芳香族複素環基である場合、該「環状基」は、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基などを置換基として有していてもよい。
10

ここで、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」および「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」としては、後述の「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示するものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。
15

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。
20
25

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

17

前記「ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル」において、C₁₋₆アルキルとしては、
前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」におけるC₁₋₆アルキル
が挙げられる。

5 前記「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロ
10 シクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体
15 例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」としては、例えば、
20 1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロ
25 ピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「C₇₋₁₉アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

18

ニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。なかでもベンジルなどが好ましい。

- 前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、アミノ- C_{1-6} アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

19

ニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

10 ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

15 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

20 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

20

4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、
5 フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」における「 C_{6-14} アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、
10 2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」における「 C_{7-19} アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメ
15 チルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」における「 C_{6-14} アリール-カルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモ
20 イル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」における「置換基」としては、前記「置換基を
25 有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

21

「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジーン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどが挙げられる。該「5ないし7員飽和環状アミノ」は、ベンゼン環と縮合していてもよい。

- 5 該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」としては、例えば、オキソ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、置換基を有して
- 10 いてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル（例、メトキシメチル、エトキシメチル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一
- 15 であっても異なってもよい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- 20 「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- 「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」における「 C_{6-14} アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなどが挙げられる。なかでも、フェニルなどが好ましい。
- 25

該「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

22

好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」における「 C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、例えば、2-または3-チエニル；2-, 3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-, 4-または5-チアゾリル；2-, 4-または5-オキサゾリル；1-, 3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-, 4-または5-ピリミジニル；1-, 2-または3-ピロリル；1-, 2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル；2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル；1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-イソキノリル；1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-インドリル；1-, 2-, 4-または5-イソインドリル；1-, 5-または6-フタラジニル；2-, 3-または5-キノキサリニル；2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾフラニル；2-, 4-, 5-または6-ベンゾチアゾリル；1-, 2-, 4-, 5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシな

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

23

5 どの、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリールオキシ- C_{1-6} アルキル(例、フェノキシメチルなど)、 C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル(例、メチルフェニルエチニルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、5 ないし 7 員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

25 ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「5 ないし 7 員飽和環状アミノ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい 5 ないし 7

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

24

員飽和環状アミノ」に関し、「5 ないし 7 員飽和環状アミノ」として例示したものが用いられる。

前記「アシル」としては、例えば、式： $-CO-R^3$ 、 $-CO-OR^3$ 、 $-CO-NR^3R^4$ 、 $-CS-NR^3R^4$ 、 $-SO_2-R^{3a}$ 、 $-SO-R^{3a}$ 、 $-PO(-OR^3)-OR^4$ または $-PO_2-R^{3a}$ [式中、 R^3 は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複素環基； R^{3a} は(i)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii)置換基を有していてもよい複素環基； R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示し； R^3 と R^4 とは隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表されるアシルなどが挙げられる。

R^3 または R^{3a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アララルキルなど)などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数 1 ないし 19 個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

- a) C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；
- b) C_{2-6} アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど)；
- c) C_{2-6} アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)；
- d) C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該 C_{3-6} シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい；
- e) C_{6-14} アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど)、好ましくはフェニル；
- f) C_{7-19} アララルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニル

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

25

ルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。

「炭化水素基」は、好ましくは C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-19} アラルキルなどである。

- 5 「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、
- 10 ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、
- 15 メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい
- 20 5ないし6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシ
- 25

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

26

カルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル
-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイル
オキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバ
モイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよ
5 い C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシなどが挙げら
れる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。
置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。
ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化
されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい C_{6-1}
10 $_4$ アリール-カルバモイル」としては、それぞれ前記「置換基を有していても
よい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン
化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置
換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示
15 したものが用いられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」、「置換
基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、それぞれ前
記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置
換基」として例示したものが用いられる。

20 「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」におけ
る「 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」としては、例えばフェニルオキシ
カルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル
などが挙げられる。

「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」にお
ける「 C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」としては、例えば、ベンジル
25 オキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシ
カルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシ
カルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニルエチ
ルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニル

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

27

ブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」における「5ないし6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」における「5ないし6員複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモニル、ピペリジノカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」における「 C_{6-14} アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ」における「 C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ」における「 C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

前記した「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

28

げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

- R³またはR^{3a}で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における
- 5 「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環または3環式)複素環、好ましくは(i)芳香族複素環、(ii)5ないし10員非芳香族複素環または(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。
- 10 ここで、「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1ないし4個)を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、
- 15 ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジンフェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。
- 20 25

「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、2-または3-ピロリン、ピロリジン、2-または3-イミダゾリン、2-オキサゾリン、オキサゾリジン、2-または3-ピラゾリン、ピラゾリジン、2-チアゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

29

げられる。

「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

- 5 該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基である。具体的には、例えば、2-または3-チエニル; 2-, 3-または4-ピリジル; 2-または3-フリル; 2-, 4-または5-チアゾリル; 2-, 4-または5-オキサゾリル;
- 10 1-3-または4-ピラゾリル; 2-ピラジニル; 2-, 4-または5-ピリミジニル; 1-, 2-または3-ピロリル; 1-, 2-または4-イミダゾリル; 3-または4-ピリダジニル; 3-イソチアゾリル; 3-イソオキサゾリル; 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル; 2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-イソキノリル;
- 15 ル; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-インドリル; 1-, 2-, 4-または5-イソインドリル; 1-, 5-または6-フタラジニル; 2-, 3-または5-キノキサリニル; 2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾフラニル; 2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾチエニル; 2-, 4-, 5-または6-ベンゾチアゾリル; 1-, 2-, 4-, 5-または6-ベンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基; 例えば、1-, 2-
- 20 -または3-ピロリジニル; 1-, 2-4-または5-イミダゾリジニル; 2-または4-イミダゾリニル; 2-, 3-または4-ピラゾリジニル; ピペリジノ; 2-, 3-または4-ピペリジル; 1-または2-ピペラジニル; モルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

- 25 該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

30

R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

- 5 R^3 と R^4 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられる。該「含窒素複素環」は、好ましくは、ピペリ
10 ジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどである。

- 該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各
15 置換基は同一であっても異なってもよい。

- 該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチルなど）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、置換基を有し
20 ていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル（例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル（例、ニコチノイルなど）、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カ
25

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

31

ルバモイル（例、フェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル（例、メチルスルホニルなど）、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニル（例、フェニルスルホニルなど）などである。

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式： $-NR^5-COR^6$ 、 $-NR^5-COOR^{6a}$ 、 $-NR^5-SO_2R^{6a}$ 、 $-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-PO(-OR^5)-OR^6$ または $-PO_2-R^6$ [式中、R⁵は水素原子またはC₁₋₆アルキル；R⁶は前記R³と同意義；R^{6a}は前記R^{3a}と同意義；R^{6b}はR⁴と同意義を示す]で表されるアシルアミノなどが挙げられる。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

32

R^5 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」と同様のものが挙げられる。

- 該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（例、メチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど）、N-（置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル）-N- C_{1-6} アルキルアミノ（例、N-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど）、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド（例、ベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ（例、フェニルアミノカルボニルアミノなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ（例、4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど）などである。

- ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド」、「N-（置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル）-N- C_{1-6} アルキルアミノ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ」および「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

33

の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換された
オキシが挙げられ、好ましくは、式： $-O-COR^7$ 、 $-O-COOR^7$ 、 $-O-CONHR^7$ 、
5 $-PO(OH)-OR^7$ または $-PO_2-R^7$ [式中、 R^7 は前記 R^3 と同意義を示
す] で表されるアシルオキシなどが挙げられる。

該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6}
アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、
置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾ
10 イルオキシ、4-メトキシベンゾイルオキシなど)、ハロゲン化されていても
よい C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、
トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロ
ポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} ア
15 ルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバ
モイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチル
カルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有してい
てもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイル
オキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。
なお、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」、
20 「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」におけ
る「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」
における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例え
ば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場
合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

25

Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」
である「置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」として
は、例えば4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-
1,3-チアゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが挙

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

34

げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「アシル」、「アシルオキシ」、「アシルアミノ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）；ニトロ；C₁₋₃アルキレンジオキシ（好ましくはメチレンジオキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）；ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル（好ましくは、ヒドロキシメチルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル（好ましくは、シクロヘキシルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ（好ましくは、メチルチオなど）；ヒドロキシ；置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシなど）；アミノ；モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくは、メチルアミノなど）；ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくは、ジメチルアミノなど）；置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（好ましくは1,3-ジオキサ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル、メチルピペリジノ、オキサピペリジノなど）；置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基（好ましくは4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど）；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル（好ましくはベンゾ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

35

イルなど) ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル (好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3, 4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど) ; 置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル (例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど) ; C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど) ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド (好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど) ; 置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド (好ましくはベンジルカルボキサミドなど) ; 置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド (好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど) ; N- (置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル) -N- C_{1-6} アルキルアミノ (好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど) ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ (好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど) ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ (好ましくは4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど) ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ (好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど) ; オキソなどである。

Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール (好ましくはフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル) なども好適な置換基として用いられる。

Ar¹は、好ましくは、ハロゲン原子 (好ましくはフッ素、塩素、臭素など) ; ニトロ ; C_{1-3} アルキレンジオキシ (好ましくはメチレンジオキシなど) ; ハ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

36

- ロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど) ; ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル (好ましくは、ヒドロキシメチルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル (好ましくは、シクロヘキシルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシ、エトキシなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ (好ましくは、メチルチオなど) ; ヒドロキシ ; 置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ (好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど) ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ (好ましくはフェニルオキシなど) ; アミノ ; モノ- C_{1-6} アルキルアミノ (好ましくは、メチルアミノなど) ; ジ- C_{1-6} アルキルアミノ (好ましくは、ジメチルアミノなど) ; 置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ (好ましくは1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル、メチルピペリジノ、オキソピペリジノなど) ; 置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基 (好ましくは4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど) ; ホルミル ; カルボキシ ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル (好ましくはベンゾイルなど) ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル (好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど) ; 置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル (例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど) ; C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (好ましくは、メトシカルボニル、エトシカルボニルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど) ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド (好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど) ; 置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド (好ましくはベン

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

37

ジルカルボキサミドなど) ; 置換基を有していてもよい芳香族複素環-カル
 ボキサミド (好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど) ;
 N- (置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル) -N- C_{1-6}
 アルキルアミノ (好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミ
 5 ノなど) ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミ
 ノ (好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど) ; 置換基を有してい
 てもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ (好ましくは4-メトキシフェニ
 ルスルホニルアミノなど) ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カ
 ルボニルオキシ (好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど) ; オキシ
 10 などから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個 (好ましくは1または2個)
 有していてもよいフェニル、ピフェニル (好ましくは4-ピフェニル)、
 フェニル-ピリジル (好ましくは6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル
 -2-ピリジル)、フェニル-フリル (好ましくは5-フェニル-2-フリ
 ル)、フェニル-イソオキサゾール (好ましくは3-フェニル-イソオキサ
 15 ゾール-5-イル)、ジフェニル-オキサゾール (好ましくは2, 4-ジフ
 エニル-1, 3-オキサゾール-5-イル)、ピリジル-フェニル (好ましく
 は4-(4-ピリジル)フェニル)、フェニル-ピリミジニル (好ましくは
 2-フェニル-5-ピリミジニル)、ベンゾフラニル-フェニル (好ましく
 は4-(2-ベンゾフラニル)フェニル)、フリル-フェニル (好ましくは
 20 4-(2-フリル)フェニル) である。

また、 Ar^1 の好適な例としては、オキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14}
 アリール (好ましくはフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メ
 チルフェニル、メトキシフェニル) から選ばれる置換基をそれぞれ1または
 2個有していてもよいピペリジニル (ピペリジノ)、ピペラジニル、ピロリ
 25 ジニル、1, 3-ジオキサニルなども挙げられる。

Ar^1 は、さらに好ましくは、

(1) ハロゲン原子 (好ましくはフッ素、塩素、臭素など)、ハロゲン化さ
 れていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ト

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

38

- リフルオロメチルなど)およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ
(好ましくは、メトキシ、エトキシなど)から選ばれる置換基をそれぞれ1
ないし3個有していてもよいフェニル、ピフェニル(好ましくは4-ピフ
エニル)またはフェニル-ピリジル(好ましくは6-フェニル-3-ピリジ
5 ル、5-フェニル-2-ピリジル);または
- (2) 置換基[好ましくはハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素など)、
ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(好ましくは、メチルなど)およ
びハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(好ましくは、メトキシなど)
から選ばれる1ないし3個の置換基]を有していてもよい C_{6-14} アリール(好
10 ましくはフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メチルフェニル、
メトキシフェニル)から選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有して
もよいピペリジニル(ピペリジノ)である。

- XおよびYで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」とは、主
15 鎖の原子が1ないし6個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原
子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば1, 2
-シクロペンチレンの原子数を2個、1, 3-シクロペンチレンの原子数を
3個として数える。

- 「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」としては、例えば-O-、-S-、
20 -CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸- (R⁸は水素原子、ハロゲン化されてい
てもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カル
ボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルを示す)、ハ
ロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基、および2価の C_{5-8}
単環式非芳香族炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基など
25 が挙げられる。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記「置
換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが
用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

39

化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい 2 価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」としては、
 5 例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)をそれぞれ有していてもよい

(1) C_{1-6} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CF_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2 C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3 C(CH_3)_2-$ など)；
 10

(2) C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CF=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)；

(3) C_{2-6} アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など)などが挙げられる。
 15

該「2 価の C_{5-8} 単環式非芳香族炭化水素基」としては、例えば C_{5-8} シクロアルカン、 C_{5-8} シクロアルケンから任意の 2 個の水素原子を除いてできる 2 価基が挙げられる。具体例としては、例えば 1, 2-シクロペンチレン；1, 3-シクロペンチレン；1, 2-シクロヘキシレン；1, 3-シクロヘキシレン；1, 4-シクロヘキシレン；1, 2-シクロヘプチレン；1, 3-シクロヘプチレン；1, 4-シクロヘプチレン；3-シクロヘキセン-1, 4-イレン；3-シクロヘキセン-1, 2-イレン；2, 5-シクロヘキサジエン-1, 4-イレンなどが挙げられる。なかでも C_{5-8} シクロアルキレンが好ましい。
 20

25

X および Y で示される「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」は、好ましくは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ (R^8 は前記と同意義)、およびハロゲン化されていてもよい 2 価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる 1 ないし 3 個からなる 2 価基である。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

40

該「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」の好適な例としては、

- (1) C_{1-6} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CF_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など) ;
- 5 (2) C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など) ;
- (3) C_{2-6} アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など) ;
- 10 (4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$ 、
 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$ 、
 $-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}NR^8(CH_2)_{w2}-$;
- (5) $-(CH_2)_{w3}CONR^8(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^8CO(CH_2)_{w4}-$ 、
 $-(CH_2)_{w3}SO_2NR^8(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^8SO_2(CH_2)_{w4}-$ 、
15 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}OCO(CH_2)_{w4}-$;
- (6) $-(CH_2)_{w5}NR^8CONR^{8b}(CH_2)_{w6}-$;
- (R^8 は前記と同意義を; R^{8b} は R^8 と同意義を; $w1$ および $w2$ は0ないし5の整数を、かつ $w1+w2$ が0ないし5を; $w3$ および $w4$ は0ないし4の整数を、かつ $w3+w4$ が0ないし4を; $w5$ および $w6$ は0ないし3の整数を、かつ $w5+w6$ が0ないし3を示す) などが挙げられる。

Xで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、さらに好ましくは $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ (記号は前記と同意義を示す)、 $-OCO-$ 、 $-COO-$ などである。なかでも、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-COO-$ などが好ましく、とりわけ $-CONH-$ または $-COO-$ が好ましい。

- 25 Yで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、さらに好ましくは C_{1-3} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ など)、 $-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義を示す) などである。とりわけ、 C_{1-3} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ など)などが好ましい。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

41

Ar で示される「置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環」における「縮合多環式芳香環」としては、前記 Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」の具体例として例示したものが用いられる。

- 5 「縮合多環式芳香環」は、好ましくは炭素数 9 ないし 14 の縮合多環式(2 または 3 環式)芳香族炭化水素または 10 員縮合多環式芳香族複素環である。

「縮合多環式芳香環」は、さらに好ましくはナフタレン、イソキノリン、キノリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、インドールなどであり、なかでもナフタレン、キノリンなどが好ましい。

10 い。

Ar で示される「置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環」における「置換基」としては、前記 Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」において例示した「置換基」が用いられる。

- 15 置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

Ar は、特に好ましくはキノリンまたはナフタレンである。

- 20 R¹ および R² で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記 R³ として例示したものが用いられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは「置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキル」またはフェニルである。

ここで、「置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキル」における「C₁₋₆ アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが

25 挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどが好ましい。

また、「置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

42

- ₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニ
トロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン
化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ア
ルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチル
5 アミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミ
ノなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、
ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、
カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよ
いC₁₋₆アルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシ
10 カルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシ
カルボニルなど)、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモ
イル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、ジ
メチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルな
ど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ホルミルアミ
15 ノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド、C₁₋₆ア
ルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキ
サミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C₁₋₆
アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニル
アミノなど)、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノ
20 イルオキシなど)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボ
ニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブ
トキシカルボニルオキシなど)、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ
(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C₁₋₆
25 アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチ
ルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい芳香族基などが挙げ
られる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個であ
る。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっても
よい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」、「ハロゲ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

43

ン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル」、「ハロゲン
5 化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていても
よい C_{1-6} アルキルカルボキサミド」としては、前記「置換基を有していても
よい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられ
れる。

「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」および「芳香
10 族基」としては、前記 Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」
において例示した「置換基」および「芳香族基」が用いられる。置換基の数
は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個
以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、さ
15 らに好ましくは C_{1-6} アルキルであり、なかでもメチル、エチル、イソプロピ
ルなどが好ましい。

R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよ
い含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以
20 外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子
から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでもよく、さらに
ベンゼン環と縮合していてもよい3ないし10員（好ましくは3ないし8員）
含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチ
ジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、
25 ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、
1,4-ジアゼパン、チアゾリジン、イミダゾリジン、ヘプタヒドロインドール、
デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、およびこれらの不飽和環状
アミン（例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン、1H-イミダゾール、4,5-ジヒ
ドロ-1H-イミダゾール、2,3-ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

44

ロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンなど)などが挙げられる。
なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、1,3-チアゾリ
ジン、1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2,3-ジヒド
ロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイ
5 ソキノリンなどが好ましく、とりわけモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、
ピロリジンなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として
は、例えば、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」
における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例え
10 ば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場
合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

該置換基は、好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(好ま
しくはメチル)、5ないし10員芳香族複素環基(好ましくはピリジル)、置
換基(好ましくは C_{1-6} アルキル)を有していてもよい C_{6-14} アリール(好
15 ましくはフェニル、メチルフェニル)、 C_{7-19} アラルキル(好ましくはベン
ジル)、置換基(好ましくはハロゲン原子)を有していてもよい C_{6-14} アリ
ール-カルボニル(好ましくはフルオロベンゾイル、クロロベンゾイル)、 C_{1-6}
アルコキシ- C_{1-6} アルキル(好ましくはメトキシメチル)、 C_{1-6} アルコ
キシ-カルボニル(好ましくはtert-ブトキシカルボニル)などである。

20 R^1 および R^2 は、隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含
窒素複素環を形成することが好ましい。

とりわけ、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共にピペリジノ、ピロリジン
-1-イルなどを形成する場合は好ましい。

R^2 が隣接する窒素原子およびYとともに形成する「置換基を有していても
25 よい含窒素複素環」としては、前記 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形
成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」と同様のものが挙げられ
る。

R^2 が隣接する窒素原子、YおよびArとともに形成する「置換基を有して
いてもよい含窒素縮合複素環」における「含窒素縮合複素環」としては、例

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

45

えば少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1~4個)を含む11ないし20員、好ましくは11または18員の縮合多環式(好ましくは3または4環式)複素環などが挙げられる。具体的には、テトラヒドロベンゾ[g]イソキノリン、テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン、テトラヒドロベンゾ[b][1,7]ナフチリジン、テトラヒドロピリド[4,3-g]キノリン、テトラヒドロピリド[3,4-g]キノリン、テトラヒドロピリド[3,4-g]イソキノリン、テトラヒドロピリド[3,4-g]キノキサリン、テトラヒドロピリド[3,4-b]キノキサリン、テトラヒドロピリド[4,3-b][1,5]ナフチリジン、テトラヒドロピリド[3,4-b][1,5]ナフチリジン、テトラヒドロピリド[3,4-g]キナゾリン、テトラヒドロピリド[3,4-g]フタラジン、テトラヒドロナフト[2,3-d]アゼピン、テトラヒドロアゼピノ[4,5-g]イソキノリン、テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]キノリン、テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]キノキサリン、テトラヒドロアゼピノ[4,5-g]キノキサリン、テトラヒドロアゼピノ[4,5-b][1,5]ナフチリジン、テトラヒドロアゼピノ[4,5-g]フタラジン、ヘキサヒドロナフト[2,3-d]アゾシン、ヘキサヒドロアゾシノ[4,5-b]キノリン、テトラヒドロ-β-カルボリン、テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール、テトラヒドロピロロ[3,2-g]イソキノリン、テトラヒドロピロロ[2,3-g]イソキノリン、テトラヒドロピリド[3,4-b]アクリジン、テトラヒドロピリド[3,4-b]フェナジンなどが挙げられる。なかでも、テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジンなどが好ましい。

また、該「置換基を有していてもよい含窒素縮合複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

該置換基は、好ましくはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル(好ましくはメチル)である。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

46

式 (I) で表される化合物のうち、Xが X^1 [X^1 は CONR^8 、 NR^8CO (R^8 は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルを示す)、OCO または COO を示す] である化合物 (ただし、

5 X^1 が CONR (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す) であるとき、Ar はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシをそれぞれ1または2個有していてもよいインドールまたはベンズオキサゾールでなく; X^1 が CONH であるとき、Ar はアルキル、アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基を有していてもよい4-メチル-2-キノロンでないか、または2-

10 ベンゾイルアミノ-キナゾリンでなく、 X^1 がCOO であるとき Ar¹は置換基を有していてもよい芳香族基でない。) である化合物、すなわち式 (I') で表される化合物は、新規化合物である。

式 (I') で表される化合物の中でも、 X^1 が CONR^8 または NR^8CO (R^8 は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルを示す) であり、Ar がキノリンまたはナフタレンである化合物などが好ましい。

15

式 (I') で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

20

4'-クロロ-N-[6-[(N, N-ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

25 4'-クロロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

N-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフトアミド;

N-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-[(N, N-ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフトアミド;

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

47

- 4'-クロロ-N-[2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 5 4'-クロロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-フルオロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-クロロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 10 6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
- 6-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
- 15 6-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
- 6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
- 6-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
- 20 6-(4-メチルフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
- 4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 25 4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-メチルフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル]-1-ピ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

48

- ペリジンカルボキサミド；
- 6-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド；
- 6-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド；
- 5 6-(4-フルオロフェニル)-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]ニコチンアミド；
- 6-(4-クロロフェニル)-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]ニコチンアミド；
- 10 4-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド；
- 4-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド；
- 4-(4-フルオロフェニル)-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド；
- 15 4-(4-クロロフェニル)-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド；
- 6-(4-フルオロフェニル)-N-[7-(1-ピロリジニルメチル)-3-キノリニル]ニコチンアミド；
- 20 6-(4-クロロフェニル)-N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-キノリニル]ニコチンアミド；
- 4-(4-フルオロフェニル)-N-[7-(1-ピロリジニルメチル)-3-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド；
- 4-(4-クロロフェニル)-N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド；
- 25 4'-クロロ- N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
- 4'-フルオロ- N-[7-(1-ピロリジニルメチル)-3-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

49

- 5-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル]-2-ピ
リジンカルボキサミド ;
- 5-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-2-ピ
リジンカルボキサミド ;
- 5 4'-フルオロ-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-
ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-クロロ-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナ
フチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-メトキシ-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-
10 ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4'-
メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-フルオロ-N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-
ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 15 4'-クロロ-N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナ
フチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4'-
メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4'-
20 メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-フルオロ-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナ
フチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-クロロ-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフ
チル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 25 N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4'-メ
トキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-メチル-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフ
チル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- N-[6-[[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

50

- 4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
N-[6-[[4-(4-アミノフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4'-メ
トキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
4'-メトキシ-N-[6-[[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナ
5 フチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
N-[6-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4'-メ
トキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]
メチル]-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
10 6-(4-クロロフェニル)-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メ
チル]-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]
メチル]-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-6-
15 (4-メチルフェニル)ニコチンアミド ;
6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メ
チル]-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
6-(4-クロロフェニル)-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチ
ル]-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
20 6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メ
チル]-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
6-(4-メチルフェニル)-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチ
ル]-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]
25 メチル]-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
6-(4-クロロフェニル)-N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メ
チル]-2-ナフチル]ニコチンアミド ;
N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-6-
(4-メトキシフェニル)ニコチンアミド ;

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

51

- N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-6-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド ;
- 4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 5 4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 10 N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 15 4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-メチルフェニル)-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 20 4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 25 N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- N-[6-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

52

- ル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド；
N-[6-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4-(4-
メトキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド；
N-[6-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4-(4-
5 メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド。

化合物（I）または（I'）の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アン
モニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または
酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

- 10 無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩
などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などの
アルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

- 有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエ
チルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、
15 トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレン
ジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫
酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

- 有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢
20 酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リン
ゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など
との塩が挙げられる。

- 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、
オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、
25 例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合
物（I）または（I'）は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩（例えば、
ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム
塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩などを

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

53

形成していてもよい。また、化合物 (I) または (I') は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トールエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

化合物 (I) および (I') (以下、本発明化合物と略記することがある) は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.5 ないし 3 個の水分子を有していてもよい

さらに、本発明化合物は、同位元素 (例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S など) で標識されていてもよい。

本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物 (例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど) と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム (キラルカラム) にかけて

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

54

- 分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、
- 5 トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

- 10 ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化
- 15 合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などとの縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、そ
- 20 れぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

- 化合物(I')のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸
- 25 等による反応により化合物(I')に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I')に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I')に変化する化合物をいう。化合物(I')のプロドラッグとしては、化合物(I')のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物(I')のアミノ基がエイコサノイル化、

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

55

- アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など]；化合物(I')の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I')の水酸基がアセチル化、
- 5 パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I')のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(I')のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、
- 10 カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など]などが挙げられる。これらの
- 15 化合物は自体公知の方法によって化合物(I')から製造することができる。

また、化合物(I')のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で化合物(I')に変化するものであってもよい。

- 20 本発明化合物は、以下に詳述する[製造法1]ないし[製造法7]、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

- なお、原料化合物として用いられる化合物(II)ないし(XIII)、化合物(IV)、化合物(IIIa)、化合物(IIIb)、化合物(IIIc)、化合物(IIId)、化合物(IIIe)、化合物(IIIf)、化合物(IIIg)、化合物(IIIh)、化合物(IIIi)は、それぞれ塩として用
- 25 いてもよい。このような塩としては、前記した化合物(I)または(I')の塩として例示したものが用いられる。

下記の[製造法1]ないし[製造法7]において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などを行う場合、これらの反応は、自

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

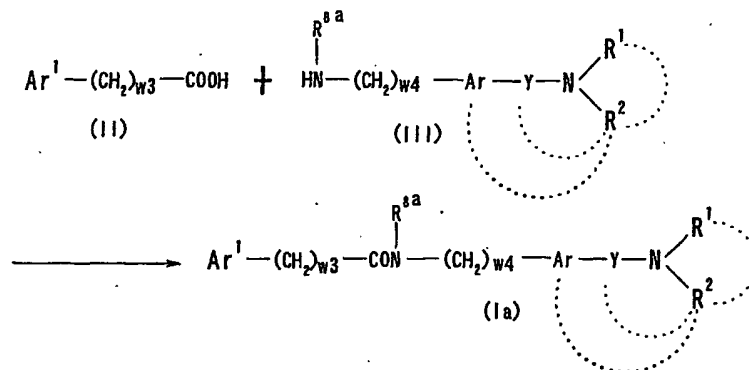
56

体公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えばオー
 ガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGAN
 IC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第
 2 版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.)
 5 1989 年刊; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーショ
 ン (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989
 年刊等に記載の方法などが挙げられる。

[製造法 1]

式 (I) において X が $-(CH_2)_{w3}CONR^{8a}(CH_2)_{w4}-$ である化合物 (I a)
 10 は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

(アミド化反応)



[式中、 R^{8a} は水素原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル
 を; その他の記号は前記と同意義を示す]

15 該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記「置換基
 を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用い
 られる。

該「アミド化反応」には、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」と「カルボ
 キシの反応性誘導体を用いる方法」が含まれる。

20 i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物 (III)、1 ないし 5 当量の化合物 (II)、および 1 ないし 2 当量の脱水
 縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1 ないし 1.5 当量の 1-
 ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) および (または) 触媒量ないし 5 当量の

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

57

塩基の共存下に反応を行ってもよい。

該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(WSC)などが挙げられる。なかでもWSCが好ましい。

- 5 「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒(好ましくはDMF)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒(好ましくはTHF)などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

「塩基」としては、例えば

- 10 1) 例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど)などの強塩基；
- 15

- 2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、
- 20 アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)などの無機塩基；および

- 3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU(1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデス-7-エン)、DBN(1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン)などのアミン類；例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ピリジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。
- 25

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

58

上記した塩基のなかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。

反応温度は、通常室温（0 ないし 30℃、以下同様）である。反応時間は、例えば 10 ないし 24 時間である。

5 ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物(II)の反応性誘導体と 1 ないし 5 当量(好ましくは 1 ないし 3 当量)の化合物(III)とを、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、例えば酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物(例、C₁₋₆アルキル-カルボン酸、C₆₋₁₀アリール-カルボン酸または C₁₋₆アルキル炭酸との酸無水物など)、活性エステル(例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど)などが挙げられる。

15 該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルコキシが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個である。

20 該「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルコキシ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、例えばフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

25 「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

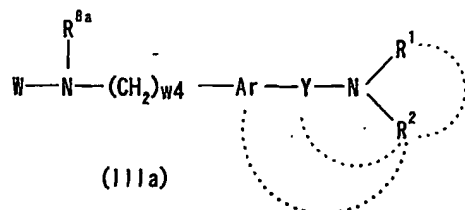
59

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

- 5 反応温度は、通常 -20°C ないし 50°C 、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

前記化合物(II)は、自体公知の方法により製造することができる。

化合物(III)は、式



- 10 [式中、Wはアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物を脱保護反応に付し、Wを除去することにより製造することができる。

- Wで示されるアミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

- 25 脱保護反応は、例えば化合物(IIIa)を、鉱酸(例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等)等の酸またはアルカリ金属水酸化物(例えば水

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

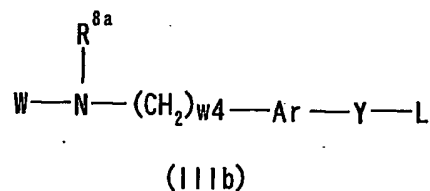
60

酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム)等の塩基の水溶液中、好ましくは 20℃ないし 140℃に保持することにより行う。該酸または塩基の使用量は化合物(IIIa)に対して通常 1 ないし 100 当量、好ましくは 1 ないし 40 当量である。酸または塩基の強さとしては通常、0.1 規定ないし 18 規定、好ましくは 1 規定ないし 12 規定である。反応時間は通常 0.5 時間ないし 48 時間、好ましくは 1 時間ないし 24 時間である。

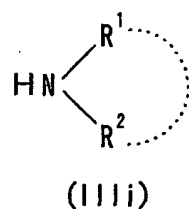
また、W が α -ブトキシカルボニル基等の場合、脱保護反応は、化合物(IIIa)を有機酸(例えばトリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等)に溶解し、通常 -20℃ないし 200℃、好ましくは 0℃ないし 100℃に保持することにより行うこともできる。該有機酸の使用量は化合物(IIIa)に対して 1 ないし 100 当量、好ましくは 1 ないし 40 当量である。

脱保護反応は、パラジウム、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルト、酸化白金等を触媒として、例えばエタノール等のアルコール系溶媒や酢酸等の溶媒中で、常圧あるいは必要に応じて加圧下に、化合物(IIIa)を接触還元反応に付すことにより行うこともできる。

化合物(IIIa)は、式



[式中、L は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物と、式



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物とを反応させることによって製造することができる。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

61

しで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

該「脱離基」は、好ましくは、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどである。

本反応は、通常不活性溶媒中で行われる。

該「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキッド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

化合物(IIIi)の使用量は、化合物(IIIb)に対し、1当量ないし100当量である。また、化合物(IIIi)を反応溶媒量用いてもよい。

反応温度は約 -20°C ないし 200°C 、好ましくは室温ないし 100°C である。反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。

本反応は、塩基の存在下に行ってもよい。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリ

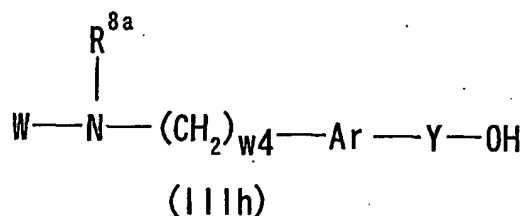
WO 01/82925

PCT/JP01/03614

62

ジンなどである。塩基の量は化合物(IIIb)に対し、0.1ないし100当量、好ましくは1ないし10当量である。

化合物(IIIb)は例えば式



5

[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物から製造することができる。

化合物(IIIb)において、Lがハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシまたは置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシである化合物は、化合物(IIIh)を公知のアシル化反応に付すことによって製造することができる。本反応は、例えば化合物(IIIh)と1ないし5当量の対応するスルホニルハライドとを、塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させることにより行われる。

塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどである。塩基の使用量は、好ましくは1ないし10当量である。

「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる

20 反応温度は-20℃ないし200℃、好ましくは0℃ないし100℃である。反応時間は0.1時間ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

化合物(IIIb)において、Lがハロゲン原子である化合物は、化合物(IIIh)を公知のハロゲン化反応に付すことによって製造することができる。

本反応は、例えばハロゲン化剤を用いて行われる。該ハロゲン化剤としては、例えばチオニルクロリド、チオニルプロミド、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンなどの無機酸ハロゲン化物；塩化水素酸、臭化水素酸などの

25

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

63

ハロゲン化水素酸などが挙げられる。

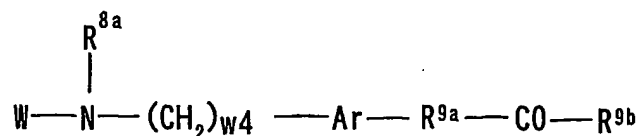
また、化合物(IIIb)において、Lがハロゲン原子である化合物は、後述の化合物(IIIf)を、例えばジャーナル オブ メディシナルケミストリー、35、
2761 (1992)などに記載の反応あるいはこれに準ずる反応に付すことによって
5 製造することもできる。本反応では、臭素、N-ブロモスクシンイミドなどのハロゲン化剤、およびベンゾイルパーオキシド、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)などの添加剤が用いられる。

化合物(IIIh)は、後述のエステル化合物(IIId)を公知の還元法により還元
10 することによって製造することができる。還元法としては、例えば還元剤(例、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素試薬、水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム試薬など)を用いる方法などが挙げられる。

また、化合物(IIIh)は、Arが2-メチルキノリン類である化合物から、文献公知の方法(例えば、ジャーナル オブ メディシナルケミストリー 34、
15 3212 (1991)、ジャーナル オブ メディシナルケミストリー、35、2761 (1992)など)により、N-オキシドを転移させることによって製造することもできる。

前記化合物(IIIi)は、自体公知の方法により製造することができる。

20 化合物(IIIa)は、式



(IIIc)

[式中、R^{9a}は結合手またはハロゲン化されていてもよい2価のC₁₋₅非環式炭化水素基を、R^{9b}は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₅アルキル基を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物と、前述の化
25 合物(IIIi)とを反応させることによって製造することもできる。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい2価のC₁₋₅非環式炭化水素基」と

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

64

しては、前記XおよびYに関して例示した「ハロゲン化されていてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基」のうち、炭素数1ないし5のものが挙げられる。

また、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₅アルキル基」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における置換基として例示した「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」のうち、炭素数1ないし5のものが挙げられる。

本反応は、化合物(IIIc)と通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量の化合物(IIIi)とを、不活性溶媒中、還元剤と反応させることにより行うことができる。

10 「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、有機酸系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、メタノール、エタノール、酢酸などが好ましい。

還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどが用いられる。還元剤の使用量は、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

反応温度は、通常-20℃ないし150℃、好ましくは20ないし100℃である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし24時間である。

また、本反応は、酸の存在下に行うこともできる。用いられる酸としては、
20 例えば酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸；塩酸、硫酸などの無機酸などが挙げられる。酸の使用量は、無機酸の場合0.01当量ないし0.1当量、有機酸の場合0.01当量ないし100当量あるいは溶媒量である。

化合物(IIIc)は、前記化合物(IIIh)を公知の酸化反応に付すことにより製造することができる。酸化反応は、例えば酸化剤を用いて行われる。該酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロム酸、四酢酸鉛、酸化銀、酸化銅、ハロゲン酸、ジメチルスルホキシドを用いた酸化(Swern酸化)、有機過酸、酸素、電極酸化などが用いられる。

また、化合物(IIIc)は後述のエステル化合物(IIIId)から、Grignard試薬、

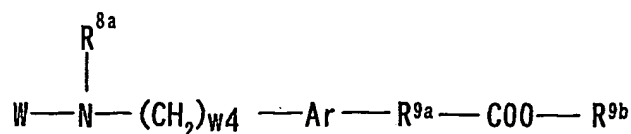
WO 01/82925

PCT/JP01/03614

65

ジアルキル銅リチウムなどの有機金属試薬を用いる公知の方法により製造することもできる。

化合物(IIIa)は、式



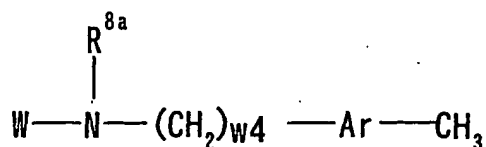
(III d)

5

[式中の各記号は前記と同意義を示す]で表される化合物と化合物(IIIi)とを、公知の縮合反応(例えば、前記の脱水縮合剤を用いる方法、カルボキシの反応性誘導体を用いる方法)に付し、生成したアミド化合物を公知の還元反応に付すことによって製造することもできる。還元反応は、通常、還元剤を用いて行われる。該還元剤としては、例えばジボラン、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素試薬、水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム試薬などが用いられる。

10

また、化合物(IIIa)は、式



(III f)

15

[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物を、公知の方法(例えばヘテロサイクルス、22、195 (1984)などに記載の方法)によりエナミン化合物とし、生成したエナミン化合物を公知の還元反応に付すことによって製造することもできる。

20

ここで、エナミン化合物は、例えばN,N-ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールなどを用いて製造される。

還元反応は、通常還元剤を用いて行われる。該還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

66

ウ素ナトリウム、あるいは接触水素添加などが用いられる。

本製造法は、化合物(IIIa)において、例えばYが-CO-とアルキレンとからなる2価基である場合の-CO-の隣接位などの活性メチレン基についても適用できる。

5

前記化合物(IIId)は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、6-アミノ-2-ナフタレンカルボン酸メチルエステルや5-アミノ-2-ナフタレンカルボン酸メチルエステルは、W0 98/43953などに記載の方法により製造することができる。

10 これらアミノナフタレンカルボン酸類は、対応するナフタレンジカルボン酸ジエステル類を、例えば JP 06107599などに記載の方法によりモノエステル類に加水分解し、生成したカルボン酸類を、例えばジャーナル オブ オーガニックケミストリー、60、4412 (1995)、ケミカル ファーマーシュー
15 テイカル プレタン、35、2698 (1987)などに記載の反応に付すことにより製造することもできる。

前記化合物(IIIf)は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、6-アミノ-2-メチルキノリンは、ポリマープレタン、42、175 (1999)、
ジャーナル オブ オーガニックケミストリー、28、1753 (1963)、ジャー
ナル オブ ケミカルソサエティー C、829 (1970)などに記載の方法もし
20 くはこれに準ずる方法により製造することができる。

上記「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」は、式： $\text{Ar}^1-(\text{CH}_2)_{w_3}-\text{SO}_2\text{OH}$ (式中の記号は前記と同意義を示す)で表されるスルホン酸、ま
たは式： $\text{Ar}^1-(\text{CH}_2)_{w_3}-\text{SOOH}$ (式中の基号は前記と同意義を示す)で表
されるスルフィン酸から、それぞれ対応するスルホンアミド誘導体またはス
25 ルフィンアミド誘導体を製造する場合にも適用できる。

[製造法2]

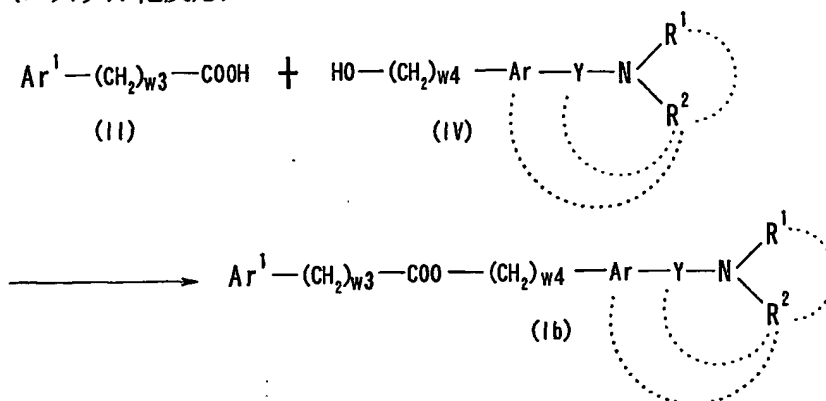
式(I)においてXが $-(\text{CH}_2)_{w_3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w_4}-$ である化合物(Ib)は、例えば下記エステル化反応によって製造される。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

67

(エステル化反応)



[式中の記号は前記と同意義を示す]

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)
 5 の化合物(IV)とを、不活性溶媒中で反応させる。本反応は、通常、1ないし
 10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に行われる。

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、前記と同様のものが用いられる。
 なかでも、酸ハライドが好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系
 10 溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スル
 ホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合
 して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム
 などが好ましい。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましく
 15 は、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、
 水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミ
 ン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常-20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、
 通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

20 化合物(IV)は、自体公知の方法、例えばW09838156に記載の方法あるいは
 これに準ずる方法により製造することができる。

[製造法3]

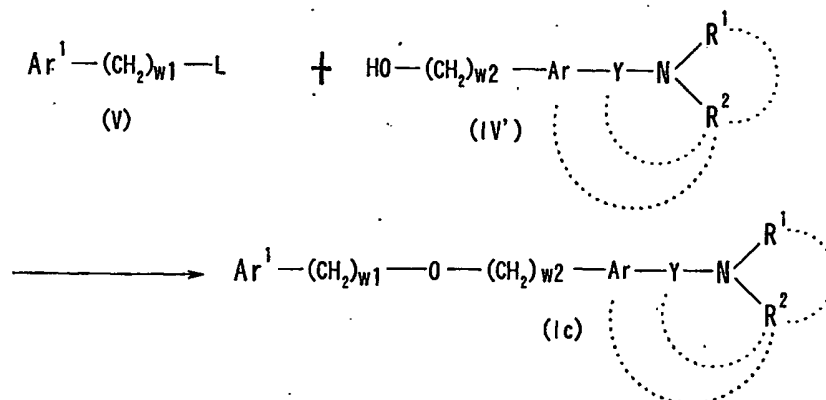
WO 01/82925

PCT/JP01/03614

68

式 (I) において X が $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ である化合物 (I c) は、例えば下記エーテル化反応によって製造される。

(エーテル化反応)



5 [式中の記号は前記と同意義を示す]

化合物 (IV) と約 1 ないし 5 当量 (好ましくは 1 ないし 2 当量) の化合物 (V) とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどである。

塩基の使用量は、通常化合物 (V) に対して約 1 ないし 5 当量である。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

反応温度は約 -20°C ないし 100°C 、好ましくは室温ないし 80°C である。反応時間は、例えば約 0.5 時間ないし 1 日である。

上記製造法において、脱離基がヒドロキシである場合は、通常、光延反応を用いることができる。

該光延反応では、化合物 (V) と 0.5 ないし 5 当量 (好ましくは 1 ないし 1.5

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

69

当量)の化合物(IV)とを、0.5ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)のアセチルジカルボン酸エチルの共存下に、不活性溶媒中で反応させる。

- 不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

反応温度は、通常 -20°C ないし 50°C 、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

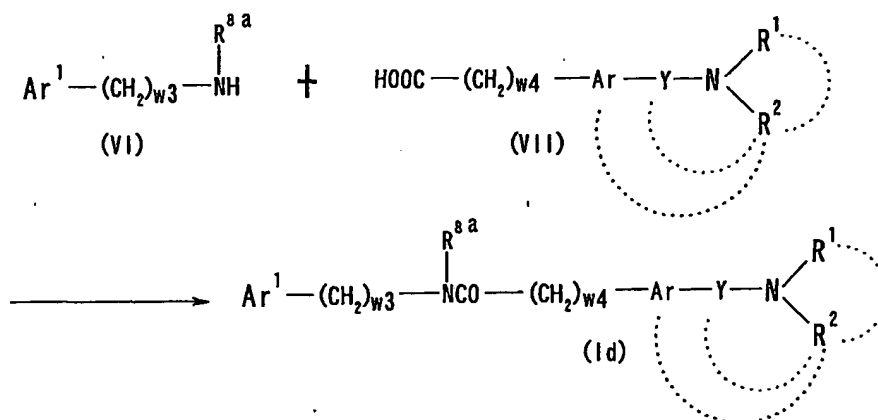
- 10 化合物(V)は、自体公知の方法により製造することができる。

化合物(IV)は、自体公知の方法、例えばW09838156に記載の方法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

[製造法4]

- 15 式(I)においてXが $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{NR}^{8a}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ である化合物(I d)は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

(アミド化反応)



[式中の記号は前記と同意義を示す]

- 20 本製造法は、前記した製造法1に準じて行われる。

化合物(VI)は、自体公知の方法により製造することができる。

化合物(VII)は、自体公知の方法、例えばW09838156に記載の方法あるいは

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

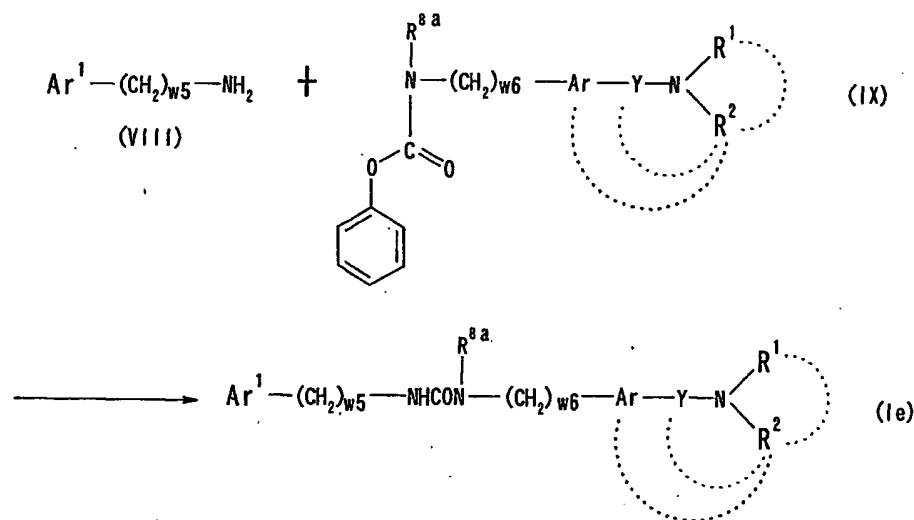
70

これに準ずる方法により製造することができる。

〔製造法 5〕

- 式 (I) において X が $-(CH_2)_{w5}NHCONR^{8a}(CH_2)_{w6}-$ である化合物 (I e)
- 5 は、例えば下記ウレア化反応によって製造される。

(ウレア化反応)



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕

- 化合物 (IX) と 1 ないし 5 当量 (好ましくは 1 ないし 1.5 当量) 化合物 (VIII)
- 10 とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

- 15 「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、DMF、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

- 20 反応温度は、通常約 -20°C ないし 100°C 、好ましくは室温ないし 80°C である。反応時間は、例えば約 0.5 時間ないし 1 日である。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

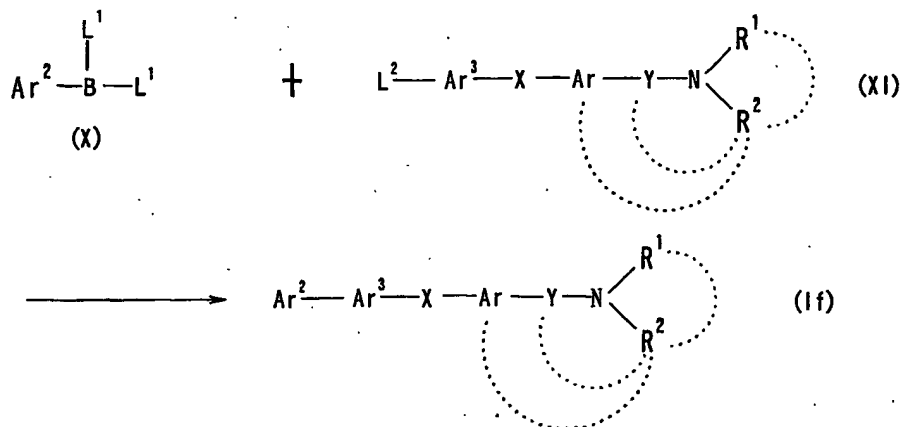
71

化合物(VIII)および化合物(IX)は、自体公知の方法により製造することができる。

[製造法6]

- 5 式(I)において Ar^1 が置換基を有していてもよい環集合芳香族基($Ar^2 - Ar^3$)である化合物(I f)は、例えば下記アリールカップリング反応によって製造することもできる。

(アリールカップリング反応)



- 10 [式中、 Ar^2 および Ar^3 は、それぞれ置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基を； L^1 はヒドロキシあるいは C_{1-6} アルキルを； L^2 はハロゲン(好ましくは塩素、臭素)あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシを；その他の記号は前記と同意義を示す]

- 15 Ar^2 および Ar^3 で示される「置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基」において、「置換基」、「単環式芳香族基」、「縮合芳香族基」としては、前記 Ar^1 として例示したものが用いられる。とりわけ、 Ar^2 および Ar^3 が、ともに置換基を有していてもよいフェニルであり、 $Ar^2 - Ar^3$ が置換基を有していてもよいビフェニルである場合が好ましい。

- 20 アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタ ケミカ スカンジナビア (Acta. Chemica Scandinavia), 221-230頁、1993年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。化合物(X)と1ないし3当量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(XI)

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

72

とを、塩基および遷移金属触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させる。

該「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどである。

「塩基」の使用量は、例えば化合物 (XI) に対して、約 1 ないし 10 当量
5 である。

「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒などが挙げられる。該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、酢酸パラジウム、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド、パラジウム-炭素などが挙げられる。該「ニッケル触媒」としては、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (0) などが挙げられる。
10

該「遷移金属触媒」の使用量は、化合物 (XI) に対して、約 0.01 ないし 1 当量、好ましくは約 0.01 ないし 0.5 当量である。

反応温度は、室温ないし 150℃、好ましくは約 80℃ないし 150℃で
15 ある。反応時間は、例えば約 1 ないし 48 時間である。

該「不活性溶媒」としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上の混合溶媒が好ましい。

20 化合物 (X) および化合物 (XI) は、自体公知の方法により製造することができる。

化合物 (I) のうち、化合物 (I') は、以下の [製造法 7] によっても製造することができる。

25 [製造法 7]

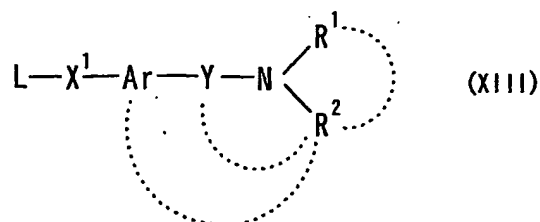
化合物 (I') は、例えば式: $\text{Ar}^1\text{-H}$ (XII)

[式中、 Ar^1 は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩と、式

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

73



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることによって製造することができる。

本製造法は、前記した製造法 1 に準じて行われる。

- 5 化合物 (XII) および化合物 (XIII) は、自体公知の方法により製造することができる。

前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが用いられる。

- 10 前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。

前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。

- 15 前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。

前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが用いられる。

- 20 前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが用いられる。

前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが用いられる。

前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) などが用いられる。

- 25 前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

74

かくして得られた本発明化合物において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解
5 反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。
10

アミノの保護基としては、前記Ⅶとして例示したアミノ基の保護基が用いられる。

カルボキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 C_{7-11} アラルキ
15 ル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロ
20 ポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

ヒドロキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、 C_{7-10} アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキ
25 ル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

75

ヨウ素など)、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、*n*-プロピルなど)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタールなど)などが用いられる。

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

15

本発明化合物は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、本発明化合物の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

20

本発明化合物は、優れた MCH 受容体拮抗作用を有するため、MCH に起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤(以下、MCH 拮抗剤と略記することがある)は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCH に起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。

25

ここで、MCH に起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

76

- (malignant mastocytosis)、外因性肥満 (exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症 (hyperinsulinar obesity)、過血漿性肥満 (hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満 (hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症 (hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症 (hypothyroid obesity)、視床下部性肥満 (hypothalamic obesity)、症候性肥満症 (symptomatic obesity)、小児肥満 (infantile obesity)、上半身肥満 (upper body obesity)、食事性肥満症 (alimentary obesity)、性機能低下性肥満 (hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症 (systemic mastocytosis)、単純性肥満 (simple obesity)、中心性肥満 (central obesity) など]、摂食亢進症 (hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症 (例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。

さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。

- 15 本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物は、食事療法 (例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

- 20 本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物 (I) または (I') を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

- 25 ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カル

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

77

シウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセル
5 ロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）などが挙げられる。

10 溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸
15 ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチ
20 ルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

25 緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

78

ン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤；注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ベレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

本発明の MCH 拮抗剤中の化合物 (I) の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物 (I') の含有量は、例えば、それぞれ MCH 拮抗剤または医薬組成物全体の約 0.1 ないし 100 重量%である。

15

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明の MCH 拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約 60kg)に経口投与する場合の 1 日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物 (I) または (I') として、約 0.1 ないし約 500mg、好ましくは約 1 ないし約 100mg、さらに好ましくは約 5 ないし約 100mg であり、この量を 1 日 1 ないし数回に分けて投与することができる。

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH 拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。

このような併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH 拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬(動脈硬化症治療薬)」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2 種以上を適宜の割合で組

25

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

79

合わせて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

- 5 インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702などが挙げられる。
- 10 インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。
- 15 上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド（KAD-1229）、JTT-608などが挙げられる。
- ビッグアニド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。
- 20 インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9（w/w）%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびイン
- 25 スリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1 など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

80

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140などが挙げられる。

- 5 上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、プラムリントイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。

- 10 アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジンなどが挙げられる。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。

- 15 上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimagedline；ALT-711)などが挙げられる。

- 20 上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタットなどが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、パイアミンなどが挙げられる。

- 25 上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリプスタチンなどが挙げられる。

上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

81

プリル、アラセプリル、（塩酸）デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、
ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、（塩酸）
マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニ
5 ジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、
AL 0671、NIP-121 などが挙げられる。

アンジオテンシン II 拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタン
シレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、B4177 などが挙げら
10 れる。

上記「高脂血症治療薬（動脈硬化症治療薬）」としては、例えばHMG－
C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

HMG－C o A還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチン、シンバ
スタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、
15 セリバスタチン、イタバスタチン、ZD－4 5 2 2またはそれらの塩（例、
ナトリウム塩など）などが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブ
ラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。

20 上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、
オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、
アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、
イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

25

前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、MCH 拮抗剤または医薬組成物
と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をお
いて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量
に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

82

択することができる。

併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物；併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

発明を実施するための最良の形態

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

FABMS (pos) は、高速原子衝撃質量分析法 (Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry) における (+) 法で測定した質量スペクトルである。

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

83

- d : ダブルット (doublet)
 t : トリプレット (triplet)
 q : クアルテット (quartet)
 m : マルチプレット (multiplet)
 5 br : ブロード (broad)
 J : カップリング定数 (coupling constant)
 Hz : ヘルツ (Hertz)
 CDCl₃ : 重クロロホルム
 DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
 10 THF : テトラヒドロフラン
 DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
 DMSO : ジメチルスルホキシド
 WSCD : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カル
 ボジイミド
 15 WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボ
 ジイミド 塩酸塩
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴
 (通常フリー体をCDCl₃中で測定した。)
 IR : 赤外吸収スペクトル
 20 Me : メチル
 Et : エチル
 HOBt : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール
 IPE : ジイソプロピルエーテル
 DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

25

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、
 IUPAC-IUB Commission on Biochemical
 Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に
 基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

84

り得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

	DNA	: デオキシリボ核酸
	cDNA	: 相補的デオキシリボ核酸
	A	: アデニン
5	T	: チミン
	G	: グアニン
	C	: シトシン
	RNA	: リボ核酸
	mRNA	: メッセンジャーリボ核酸
10	dATP	: デオキシアデノシン三リン酸
	dTTP	: デオキシチミジン三リン酸
	dGTP	: デオキシグアノシン三リン酸
	dCTP	: デオキシシチジン三リン酸
	ATP	: アデノシン三リン酸
15	EDTA	: エチレンジアミン四酢酸
	SDS	: ドデシル硫酸ナトリウム
	EIA	: エンザイムイムノアッセイ
	Gly	: グリシン
	Ala	: アラニン
20	Val	: バリン
	Leu	: ロイシン
	Ile	: イソロイシン
	Ser	: セリン
	Thr	: スレオニン
25	Cys	: システイン
	Met	: メチオニン
	Glu	: グルタミン酸
	Asp	: アスパラギン酸
	Lys	: リジン

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

85

	A r g	: アルギニン
	H i s	: ヒスチジン
	P h e	: フェニルアラニン
	T y r	: チロシン
5	T r p	: トリプトファン
	P r o	: プロリン
	A s n	: アスパラギン
	G l n	: グルタミン
	p G l	: ピログルタミン酸
10	M e	: メチル基
	E t	: エチル基
	B u	: ブチル基
	P h	: フェニル基
	T C	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基

15

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

	T o s	: p-トルエンスルホニル
	C H O	: ホルミル
20	B z l	: ベンジル
	C l ₂ B z l	: 2, 6-ジクロロベンジル
	B o m	: ベンジルオキシメチル
	Z	: ベンジルオキシカルボニル
	C l - Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
25	B r - Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
	B o c	: t-ブトキシカルボニル
	D N P	: ジニトロフェノール
	T r t	: トリチル
	B u m	: t-ブトキシメチル

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

86

- Fmoc : N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
 HOBt : 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
 HOObt : 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-
 1, 2, 3-ベンゾトリアジン
 5 HONB : 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカル
 ボジイミド
 DCC : N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

- 10 [配列番号：1]
 ラット SLC-1 をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。
 [配列番号：2]
 ラット SLC-1 をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。
 [配列番号：3]
 15 ラット SLC-1 の全アミノ酸配列を示す。
 [配列番号：4]
 5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加され
 たラット SLC-1cDNA の全塩基配列を示す。
 [配列番号：5]
 20 ラット SLC-1 発現 CHO 細胞の各クローンにおける SLC-1mRNA の発現量を測定
 するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。
 [配列番号：6]
 ヒト SLC-1 をコードする cDNA を取得するために使用した合成 DNA を示す。
 [配列番号：7]
 25 ヒト SLC-1 をコードする cDNA を 2 本鎖にするために使用したプライマーを示
 す。
 [配列番号：8]
 ヒト SLC-1 をコードする cDNA 全塩基配列を示す。
 [配列番号：9]

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

87

ヒト SLC-1 の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：10〕

ヒト SLC-1(S) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：11〕

- 5 ヒト SLC-1(S) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：12〕

ヒト SLC-1(L) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：13〕

ヒト SLC-1(L) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

- 10 〔配列番号：14〕

5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加されたヒト SLC-1(S) cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号：15〕

5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加されたヒト SLC-1(L) cDNA の全塩基配列を示す。

- 15

〔配列番号：16〕

ヒト SLC-1(S) 発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1(L) 発現 CHO 細胞の各クローンにおける SLC-1 mRNA の発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

- 20 参考例 1-6 で得られた配列番号：9 で表される塩基配列をコードする DNA を含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 は、平成 11 年 2 月 1 日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 (NIBH) に寄託番号 FERM BP-6632 として、平成 11 年 1 月 21 日から財団法人・発酵研究所 (IFO) に寄託番号 IFO 16254 として寄託されている。
- 25

実施例

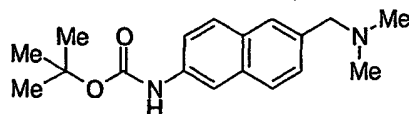
参考例 1

tert-ブチル 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチルカーバメート

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

88



- 1) 2, 6-ナフタレンジカルボン酸ジメチルエステル (26.0 g, 106 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (500 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (106 ml) を 100℃ で 30 分かけて滴下した。3 時間攪拌後、溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加え不溶物をろ去した。ろ液に濃塩酸 (9 ml) を加え、析出した粗生成物をろ取し、水洗後、熱メタノールから再結晶して 6-(メトキシカルボニル)-2-ナフタレンカルボン酸 (14.6 g) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.94 (3H, s), 8.06 (2H, m), 8.24 (2H, m), 8.69 (2H, s).

- 2) 前記 1) で得た 6-(メトキシカルボニル)-2-ナフタレンカルボン酸 (5.00 g, 21.7 mmol) とトリエチルアミン (3.93 ml, 28.2 mmol) を tert-ブチルアルコール (65 ml) に溶解し、アジ化ジフェニルホスホリル (5.62 ml, 26.1 mmol) を加え、室温で 30 分、100℃ で 6 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた粗カーバメート体をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (728 mg, 19.2 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、10% クエン酸水溶液を加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; トルエン: 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、溶出物を n-ヘキサンから結晶化し、tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフチルカーバメート (2.26 g) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.51 (9H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.24 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, m), 7.70-7.78 (3H, m), 8.07 (1H, s), 9.52 (1H, s).

元素分析値 C₁₆H₁₉NO₃ として

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

89

計算値 : C, 70.31; H, 7.01; N, 5.12.

実験値 : C, 70.36; H, 6.89; N, 5.14.

3) 前記2)で得た tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフチルカーバメート (1.00 g, 3.66 mmol) をジクロロメタン(18 ml)に溶解し、二酸化マンガン(1.59 g, 18.3 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧下に濃縮し、ジイソプロピルエーテルから結晶化して、tert-ブチル 6-ホルミル-2-ナフチルカーバメート (889 mg) を白色粉末として得た。

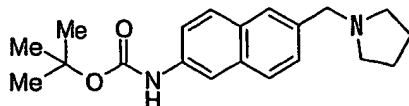
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57 (9H, s), 6.76 (1H, br), 7.44 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.10 (1H, s).

4) 前記3)で得た tert-ブチル 6-ホルミル-2-ナフチルカーバメート (300 mg, 1.11 mmol) とジメチルアミン塩酸塩 (270 mg, 3.32 mmol) をメタノール(2 ml)とテトラヒドロフラン(2 ml)の混合溶液に溶解し、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム (210 mg, 3.32 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) にて精製し、表題化合物 (242 mg) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.55 (9H, s), 2.27 (6H, s), 3.54 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 3.1, 8.7 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.71 (2H, d-like, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, s).

参考例 2

tert-ブチル 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチルカーバメート



25

参考例 1 の 2) で得た tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフチルカーバメート (500 mg, 1.83 mmol) とトリエチルアミン (0.254 ml, 1.83 mmol) をテトラヒドロフラン (9 ml) に溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.142

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

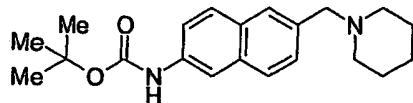
90

ml, 1.83 mmol)を加え、室温で30分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、メシレート体を得た。得られたメシレート体をアセトニトリル(9 ml)に溶解し、炭酸カリウム(758 mg, 5.49 mmol)、ピロリジン(0.153 ml, 1.83 mmol)を加え、60℃で3時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残査をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)にて精製し、tert-ブチル 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチルカーバメート(388 mg)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.55 (9H, s), 1.80 (4H, m), 2.55 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.69 (3H, m), 7.96 (1H, s).

参考例3

tert-ブチル 6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチルカーバメート

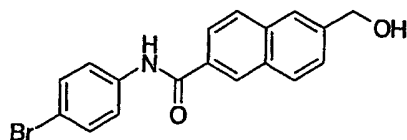


参考例1の3)で得た tert-ブチル 6-ホルミル-2-ナフチルカーバメート(500 mg, 1.83 mmol)とピペリジン(0.181 ml, 1.83 mmol)を用いて、参考例1の4)と同様の操作を行うことにより、表題化合物(305 mg)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46 (2H, m), 1.55 (9H, s), 1.58 (4H, m), 2.42 (4H, m), 3.59 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.31 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.71 (2H, m), 7.95 (1H, s).

参考例4

N-(4-ブロモフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフトアミド



1) 参考例1の1)で得た 6-(メトキシカルボニル)-2-ナフトレンカルボン酸(1.00 g, 4.34 mmol)、4-ブロモアニリン(747 mg, 4.34 mmol)、ジメチルアミノピリジン(531 mg, 4.34 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

91

ml)に溶解し、氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミ
ド塩酸塩 (833 mg, 4.34 mmol) を加え、室温で 1 時間、50℃で 2 時間攪拌し
た。反応液に 1 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 規定水酸
化ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減
5 圧下に濃縮した。残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢
酸エチル) により精製し、溶出物を酢酸エチルから結晶化し、メチル 6-[(4-
プロモアニリノ)カルボニル]-2-ナフトエート (954 mg) を白色粉末として得
た。

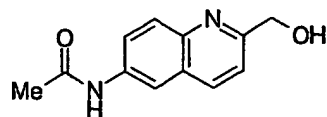
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.95 (3H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (2H,
10 d, J = 8.6 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.29
(1H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, s), 8.72 (1H, s), 10.64 (1H, s).

2) 前記 1) で得たメチル 6-[(4-プロモアニリノ)カルボニル]-2-ナフト
エート (900 mg, 2.34 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、氷冷下、
水素化リチウムアルミニウム (178 mg, 4.68 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌
15 した。反応液に酢酸エチルと 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽
出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト
リウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物にクロロホルムを加え結晶化し、
表題化合物 (349 mg) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.71 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.41 (1H, t, J = 5.6 Hz),
20 7.56 (3H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (1H, s), 8.02 (3H, m), 8.54
(1H, s), 10.53 (1H, s).

参考例 5

N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミド



25 1) 6-アミノ-2-メチルキノリン (1.02 g, 6.45 mmol) をピリジン (30
ml) に溶解し、無水酢酸 (0.913 ml, 9.67 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌
した。溶媒を減圧下留去した後、ジイソプロピルエーテルを加え結晶化し、
N-(2-メチル-6-キノリニル)アセトアミド (1.20g) を白色粉末として得た。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

92

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 2.71 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.95 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.30 (1H, s).

2) 前記1)で得た N-(2-メチル-6-キノリニル)アセトアミド (1.20 g, 5.99 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (2.48 g, 7.19 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣に酢酸エチルを加え、析出した粉末をろ取し、N-(2-メチル-1-オキシド-6-キノリニル)アセトアミド (1.06 g) を白色粉末として得た。

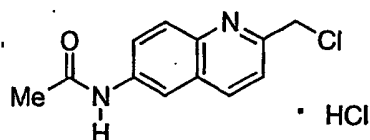
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.12 (3H, s), 2.53 (3H, s), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 10.36 (1H, s).

3) 前記2)で得た N-(2-メチル-1-オキシド-6-キノリニル)アセトアミド (4.64 g, 21.5 mmol) を無水酢酸 (110 ml) に溶解し、80℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して油状物を得た。得られた油状物をメタノール (110 ml) に溶解し、氷冷下、1規定水酸化ナトリウム (21.5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 5:1) により精製し、溶出物を酢酸エチル-イソプロピルエーテル (1:3) から結晶化し、表題化合物 (2.65 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.23 (3H, s), 4.89 (2H, s), 7.68 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.33 (1H, s).

参考例6

N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル]アセトアミド 塩酸塩



参考例5で得られた N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミド (1.00 g, 4.62 mmol) に塩化チオニル (23 ml) を氷冷下に加え、2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して表題

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

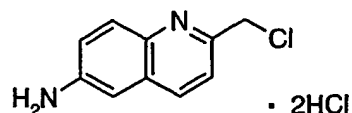
93

化合物 (900 mg) を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.23 (3H, s), 5.12 (2H, s), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.17 (2H, s-like), 8.74 (1H, s), 9.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

参考例 7

5 2-(クロロメチル)-6-キノリニルアミン 2 塩酸塩

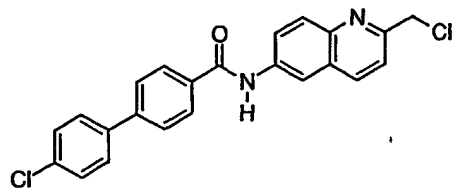


参考例 6 で得られた N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル]アセトアミド 塩酸塩 (900 mg, 3.32 mmol) に 5 規定塩酸 (17 ml) を加え、100°C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフランで洗浄して表題化合物 (849 mg) を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 5.07 (2H, s), 7.42 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.78 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

参考例 8

15 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 7 で得られた 2-(クロロメチル)-6-キノリニルアミン 2 塩酸塩と 4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 の WSC を用いたアミド化反応と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.95 (2H, s), 7.58 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.09 (1H, m), 8.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.61 (1H, s), 10.67 (1H, s).

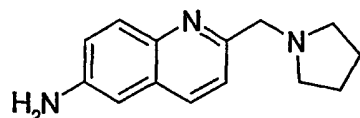
WO 01/82925

PCT/JP01/03614

94

参考例 9

2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニルアミン



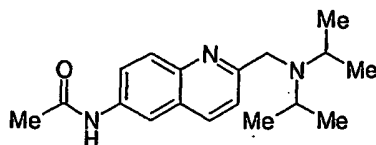
実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセト
 5 アミド (5.53 g, 20.5 mmol) に濃塩酸 (100 ml) を加え、110℃で1時間攪拌
 した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査に酢酸エチルを加え、炭酸カ
 リウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を
 減圧下留去し、酢酸エチル-ヘキサンから表題化合物 (4.56 g) を粉末とし
 て得た。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.83 (4H, m), 2.62 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.92 (2H,
 br), 6.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 2.8, 8.6 Hz), 7.48 (1H,
 d, J = 8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.6 Hz).

融点: 102-104℃

参考例 10

15 N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミド



参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを
 用いて、実施例 6 の 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末と
 して得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (12H, d, J = 6.3 Hz), 2.25 (3H, s), 2.95-3.16
 (2H, m), 3.93 (2H, s), 7.40-7.64 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.95
 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.28 (1H, br).

融点: 147-148 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル-ヘキサン)

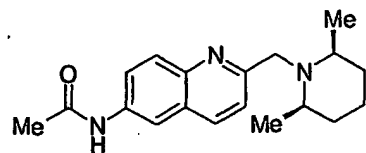
参考例 11

25 N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセ
 トアミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

95



参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.25–1.76 (6H, m), 2.24 (3H, s), 2.50–2.70 (2H, m), 4.01 (2H, s), 7.52 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8 Hz), 7.73 (1H, br), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

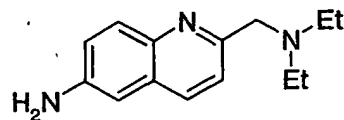
10 計算値 : C, 71.22; H, 8.18; N, 13.11.

実験値 : C, 71.01; H, 7.81; N, 12.90.

融点 : 120–122 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル–ヘキサン)

参考例 1 2

2-(ジエチルアミノメチル)-6-キノリンアミン



15

参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 1) および参考例 9 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (6H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.60 (4H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.82 (2H, s), 3.91 (2H, br), 6.90 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 2.6$ and 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

融点 : 93–94 °C (結晶化溶媒 : ジエチルエーテル–ヘキサン)

参考例 1 3

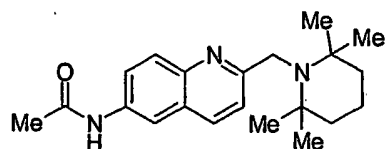
N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]ア

25 セトアミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

96

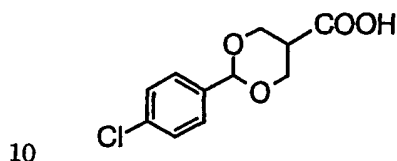


参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (12H, m), 1.50-1.73 (6H, m), 2.24 (3H, s), 4.07 (2H, s), 7.40-7.57 (2H, m), 7.93 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

参考例 14

2-(4-クロロフェニル)-5-カルボキシ-1,3-ジオキサン



- 1) p-クロロベンズアルデヒド (3.2g, 22.7mmol)、ビス(ヒドロキシメチル) マロン酸ジエチル (5.0g, 22.7mmol) および p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (0.44g, 2.3mmol) のトルエン (70ml) 溶液を、Dean-Stark 脱水装置をつけた 200ml ナスフラスコ中で 2 時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、酢酸エチルを 100 ml 添加し、1N 水酸化ナトリウム (50ml)、水 (50ml)、飽和食塩水 (50ml) で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル = 4/1) に供し無色結晶として 2-(4-クロロフェニル)-5,5'-ジカルボエトキシ-1,3-ジオキサン (5.9g, 76%) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.13 (2H, dd like), 4.20 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.33 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.85 (2H, dd like), 5.46 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=10.2\text{Hz}$).

融点: 54-55 °C

- 2) 前記 1) で得た 2-(4-クロロフェニル)-5,5'-ジカルボエトキシ-1,3-ジオキサン (5.8g, 16.9 mmol) を 90% エタノール 60ml に溶解し、これに水
- 25

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

97

酸化カリウム (3.8g, 67.7mmol) を加えて 3 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去後、得られた固体をジエチルエーテル(300ml)に懸濁し、氷冷下 2N 塩酸で pH 2 に調整した。有機層を分離して飽和食塩水(50ml)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、黄色固体として 2-(4-クロロフェニル)-5,5'-ジカルボキシ-1,3-ジオキササン (4.3g, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.99 (2H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.50 (2H, dd, $J=4.6\text{Hz}$, 12.2Hz), 5.42 (1H, s), 7.35 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

融点: 164-165 °C

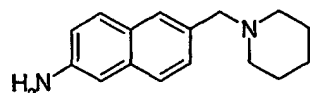
3) 前記 2) で得た 2-(4-クロロフェニル)-5,5'-ジカルボキシ-1,3-ジオキササン (4.3g, 15mmol) とトリエチルアミン (20ml) の混合物を 150°C で 4 時間加熱した。反応液を減圧下濃縮後、残さをジエチルエーテル (200ml) に溶解し、2N 塩酸で pH2 に調節した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をヘキサノール溶液で洗浄し、淡黄色粉末として題記化合物 (3.09g, 85%) を得た。

FAB(pos): 243 $[\text{MH}]^+$

融点: 183-184 °C

参考例 15

6-(1-ピペリジニルメチル)ナフタレン-2-アミン



参考例 3 で得た tert-ブチル 6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチルカーバメート (710mg, 2.09mmol) をトリフルオロ酢酸 (10ml) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチル (50ml) を加え、炭酸カリウム水溶液(50ml)、飽和食塩水(50ml)で洗浄後、減圧下濃縮し、表題化合物 (420mg, 1.75mmol) を淡橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.38 (2H, m), 1.48 (4H, m), 2.32 (4H, br s), 3.44 (2H, s), 5.30 (2H, br s), 6.79 (1H, s), 6.90 (1H, dd, $J=8.5$ and 2.0Hz), 7.23 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

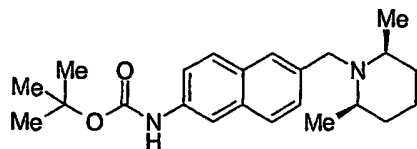
WO 01/82925

PCT/JP01/03614

98

参考例 1 6

tert-ブチル 6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチルカーバメート

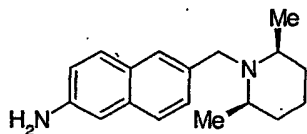


5 参考例 1 の 2) で得た tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフチルカーバメートを用いて、参考例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.08 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.34 (3H, m), 1.55 (12H, m), 2.53 (2H, m), 3.92 (2H, s), 6.58 (1H, brs), 7.30 (1H, dd, J=2.2 and
10 8.8Hz), 7.45 (1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 7.71 (3H, m), 7.94 (1H, brs).

参考例 1 7

6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]ナフタレン-2-アミン

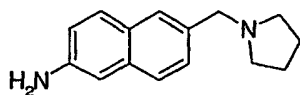


参考例 1 6 で得た tert-ブチル 6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチルカーバメートを用いて、参考例 1 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.11 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.32 (3H, m), 1.56 (3H, m), 2.52 (2H, m), 3.78 (1H, brs), 3.91 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J=2.4 and 8.7Hz), 6.96 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=1.5 and 8.3Hz), 7.51 (1H, d, J=8.3Hz),
20 7.63 (1H, d, J=8.5Hz), 7.68 (1H, brs).

参考例 1 8

6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミン



参考例 2 で得た tert-ブチル 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチルカーバメートを用いて、参考例 1 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

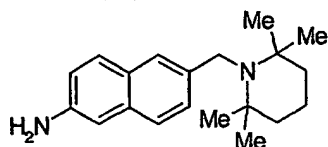
99

を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.81 (4H, m), 2.56 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.80 (2H, br), 6.93 (2H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61-7.64 (2H, m).

5 参考例 19

6-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフタレンアミン



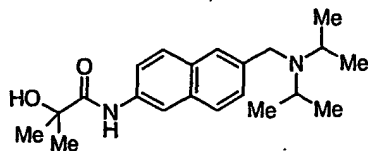
参考例 1 の 2) で得た tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフチルカーバメートを用いて、参考例 2 および参考例 15 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.02 (12H, s), 1.57 (6H, m), 3.78 (2H, br), 3.89 (2H, s), 6.89-6.98 (2H, m), 7.41-7.54 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, s).

参考例 20

15 N-[6-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-2-ナフチル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド



1) 6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフトール (500mg, 2.87mmol) のジメチルアセトアミド (4ml) 溶液に水酸化ナトリウム (344mg, 8.61mmol) を加え、1 時間攪拌した。2-プロモ-2-メチルプロパンアミド (1.43g, 8.61mmol) とヨウ化カリウム (476mg, 2.87mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 規定水酸化ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、イソプロピルエーテルにより無色粉末として、2-[[6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフチル]オキシ]-2-メチルプロパンアミド (506mg) を得た。

25

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

100

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61 (6H, s), 1.85 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.84 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.57 (1H, br), 6.68 (1H, br), 7.16 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.72-7.78 (3H, m).

5 2) 前記1) で得られた 2-[[6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフチル]オキシ]-2-メチルプロパンアミド (200mg, 0.771mmol) のジメチルホルムアミド (2.3ml) と 1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン (0.23ml) 溶液に水素化ナトリウム (68mg, 1.70mmol) を加え、100℃で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナ
10 トリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、イソプロピルエーテル:ヘキサン=1:1 により無色粉末として、2-ヒドロキシ-N-[6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフチル]-2-メチルプロパンアミド (50mg) を得た。

3) 前記2) で得られた 2-ヒドロキシ-N-[6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフチル]-2-メチルプロパンアミド (100mg, 0.386mmol) と四臭化炭素 (192mg, 0.578mmol) のジクロロメタン (2.3ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (121mg, 0.463mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ジクロロメタン) により精製して、得られた油状物にジイソプロピルアミン (3ml) を加え、80℃で16時間攪拌した。1 規定塩
15 酸に溶かし、ジエチルエーテルで洗浄後、水層に炭酸カリウムを加え塩基性にした。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、ヘキサンにより粉末として、表題化合物 (58mg) を得た。
20

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.05 (12H, d, J = 6.6 Hz), 1.60 (6H, s), 2.24 (1H, s), 3.05 (2H, m), 3.76 (2H, s), 7.50 (2H, m), 7.73 (3H, m), 8.25 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.79 (1H, s).

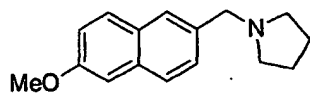
参考例 2 1

1-[(6-メトキシ-2-ナフチル)メチル]ピロリジン

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

101

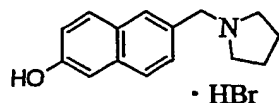


6-メトキシ-2-ナフトアルデヒド (3.00g, 16.1mmol) とピロリジン (2.69ml, 32.2mmol) のテトラヒドロフラン (32ml) と酢酸 (16ml) 溶液にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (6.83g, 32.2mmol) を 0℃ で加え、室温で 7 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた油状物に 1 規定塩酸を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 8 規定水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して、表題化合物 (3.89g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80 (4H, m), 2.54 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.92 (3H, s), 7.13 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.68-7.73 (3H, m).

参考例 2 2

6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフトール 臭化水素酸塩

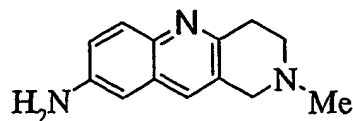


参考例 2 1 で得られた 1-[(6-メトキシ-2-ナフチル)メチル]ピロリジン (3.63g, 15.0mmol) の 48% 臭化水素酸 (75ml) 溶液を 100℃ で 6 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、生じた結晶を集め、水、テトラヒドロフランとジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 (2.45g) を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, free base) δ: 1.80 (4H, m), 2.71 (4H, m), 3.77 (2H, s), 5.20 (1H, br), 6.78 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.31 (2H, s-like), 8.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.56 (1H, s).

参考例 2 3

2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-8-アミン



1) 2-アミノ-5-ニトロベンズアルデヒド (1.00g, 6.02mmol) と 1-メチル-4-ピペリジノン (0.89ml, 7.22mmol) のエタノール (108ml) 溶液に 4 規

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

102

定水酸化ナトリウム (9.0ml) を室温に加え、60℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた油状物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、
 5 ジイソプロピルエーテルにより粉末として、2-メチル-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン (430mg) を得た。

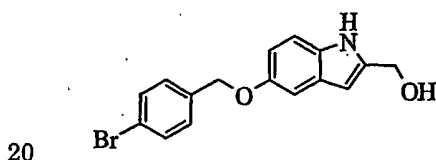
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.55 (3H, s), 2.92 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.32 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.82 (2H, s), 7.96 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.7 Hz).

10 2) 前記1) で得た 2-メチル-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン (413mg, 1.70mmol) と10%パラジウム-炭素のメタノール (9.5ml) 懸濁液を水素雰囲気下で2時間攪拌した。触媒をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルにより粉末として、表題化合物 (315mg) を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.51 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.20 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.73 (2H, s), 3.88 (2H, br), 6.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 9.0 Hz).

参考例 2 4

[5-[(4-ブロモベンジル)オキシ]-1H-インドール-2-イル]メタノール



1) エチル 5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (508mg, 2.48mmol)、1-ブロモ-4-(プロモメチル)ベンゼン (681mg, 2.72mmol) と炭酸カリウム (684mg, 4.95mmol) のアセトニトリル (12ml) 溶液を 80℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた油状物に酢酸エチルを加え、
 25 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、イソプロピルエーテルにより粉末化して、エチル 5-[(4-ブ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

103

ロモベンジル)オキシ]-1H-インドール-2-カルボキシレート (565mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.33 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.32 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.08 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 11.77 (1H, s).

5

2) 前記 1) で得られたエチル 5-[(4-プロモベンジル)オキシ]-1H-インドール-2-カルボキシレート (300mg, 0.802mmol) のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (60.8mg, 1.60mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1 規定塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、イソプロピルエーテルとヘキサンにより粉末化して、表題化合物 (219mg) を得た。

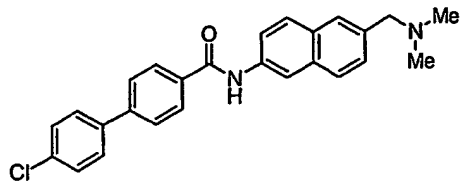
10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.05 (2H, s), 5.19 (1H, t, J = 8.4 Hz), 6.16 (1H, s), 6.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.84 (1H, s).

15

実施例 1

20 4'-クロロ-N-[6-[(N, N-ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 1 で得た tert-ブチル 6-[(N, N-ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチルカーバメート (237 mg, 0.789 mmol) をトリフルオロ酢酸 (4 ml) に溶解し、室温で 1 時間攪拌後、溶媒を減圧下に濃縮した。残査に酢酸エチル、炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残査、4'-

25

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

104

クロロビフェニルカルボン酸 (184 mg, 0.789 mmol) とジメチルアミノピリジン (96.4 mg, 0.789 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、氷冷下に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (151 mg, 0.789 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、炭酸カリウム水溶液を加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) にて精製し、溶出物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテル (1 : 5) の混合溶液から結晶化し、表題化合物 (207 mg) を白色粉末として得た。

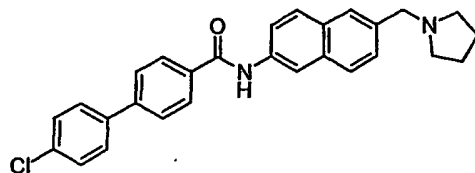
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.19 (6H, s), 3.53 (2H, s), 7.45 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.58 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.73 (1H, s), 7.85 (7H, m), 8.12 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.45 (1H, s), 10.49 (1H, s).

FAB(pos) : 415.2 [M+H]⁺

融点: 230-231°C

15 実施例 2

4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 2 で得た *tert*-ブチル 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチルカーバメート (387 mg, 1.19 mmol)、4'-クロロビフェニルカルボン酸 (112 mg, 0.482 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより表題化合物 (212 mg) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.71 (4H, m), 2.47 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.46 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.75-7.89 (8H, m), 8.12 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.45 (1H, s), 10.48 (1H, s).

FAB(pos): 441.1 [M+H]⁺

融点: 214-217°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

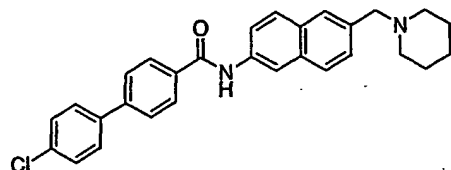
WO 01/82925

PCT/JP01/03614

105

実施例 3

4'-クロロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



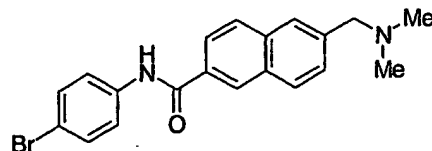
5 参考例 3 で得た tert-ブチル 6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチルカーバメート (100 mg, 0.42 mmol) と 4'-クロロビフェニルカルボン酸 (116 mg, 0.49 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより表題化合物 (103 mg) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.41-1.51 (6H, m), 2.37 (4H, m), 3.56 (2H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (1H, s), 7.80 (7H, m), 8.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, s), 10.48 (1H, s).

融点: 220-222℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 4

N-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフトアミド



15 参考例 4 で得た N-(4-ブロモフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフトアミド (349 mg, 0.980 mmol)、トリエチルアミン (0.164 ml, 1.18 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、氷冷下塩化メタンスルホン (0.091 ml, 18 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液にジメチルアミン塩酸塩 (160 mg, 96 mmol) と炭酸カリウム (406 mg, 2.94 mmol) を加え、60℃ で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチル抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物にジイソプロピルエーテルを加え結晶化し、表題化合物 (135 mg) を白色粉末として得た。

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.19 (6H, s), 3.57 (2H, s), 7.57 (3H, m), 7.81 (2H,

WO 01/82925

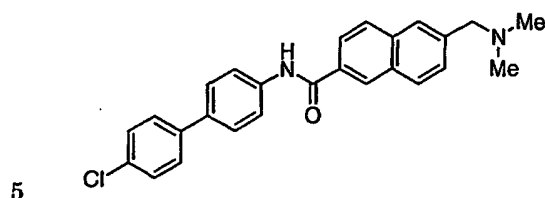
PCT/JP01/03614

106

d, $J = 9.0$ Hz), 7.87 (1H, s), 8.00 (3H, m), 8.54 (1H, s), 10.52 (1H, s).

実施例 5

N-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフトアミド



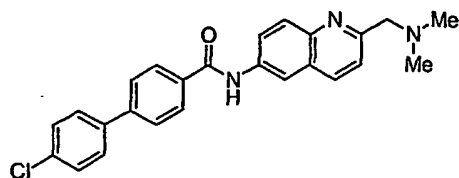
実施例 4 で得た N-(4-プロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフトアミド (128 mg, 0.334 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (62.7 mg, 401 mmol)、2 規定炭酸ナトリウム (0.668 ml, 1.34 mmol) をジメトキシエタン (3 ml) とテトラヒドロフラン (0.3 ml) の混合溶液に溶解し、窒素雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (11.6 mg, 0.01 mol) を加え、90℃
 10 で 4 時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、溶出物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテル (1 : 3) の混合溶液から結晶化し、
 15 表題化合物 (42 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.21 (6H, s), 3.59 (2H, s), 7.51 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.72 (4H, m), 7.89 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.05 (3H, m), 8.58 (1H, s), 10.53 (1H, s).

融点: 240-242℃

20 実施例 6

4'-クロロ-N-[2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



1) 参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

107

ド (92.3 mg, 0.427 mmol) とトリエチルアミン (0.0712 ml, 0.512 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、氷冷下、塩化メタンスルホニル (0.0396 ml, 0.512 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液にジメチルアミン塩酸塩 (69.6 mg, 0.854 mmol) と炭酸カリウム (177 mg, 1.28 mmol) を加え、60℃で16時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、N-[2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミド (71.9 mg) を油状物として得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (3H, s), 2.34 (6H, s), 3.76 (2H, s), 7.45-7.58 (3H, m), 8.02 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.31 (1H, s).

2) 前記1)で得た N-[2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミド (1.9 mg, 0.296 mmol) を濃塩酸 (1.5 ml) に溶解し、110℃
15 で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残査に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残査、4-クロロピフェニルカルボン酸 (68.8 mg, 0.296 mmol) とジメチルアミノピリジン (36.1 mg, 0.296 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解し、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (56.6 mg, 0.296 mmol)
20 を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、酢酸エチル-ジイソプロピル
25 エーテル (1:5) から結晶化し、表題化合物 (60.6 mg) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.23 (6H, s), 3.67 (2H, s), 7.58 (3H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (2H, d, J =

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

108

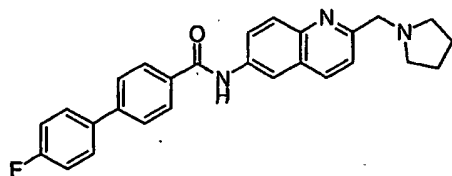
8.4 Hz), 8.52 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.60 (1H, s).

FAB(pos) : 416.1 $[M+H]^+$

融点 : 219-221°C

実施例 7

- 5 4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 1) 参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドとピロリジンを用いて、実施例 6 の 1) と同様の操作を行うことにより、
10 N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.70 (4H, m), 3.99 (2H, s), 7.58 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.29 (1H, s).

- 15 2) 前記 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドと 4'-フルオロビフェニルカルボン酸を用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.76 (4H, m), 2.61 (4H, m), 3.94 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.87 (4H, m), 7.99-8.14 (4H, m), 8.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.61 (1H, s).

FAB(pos) : 426.1 $[M+H]^+$

融点 : 190-193°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

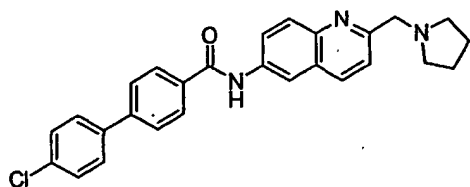
実施例 8

- 25 4'-クロロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

109



実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドと 4'-クロロビフェニルカルボン酸を用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色粉末として得た。

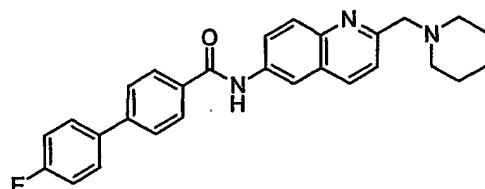
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.77 (4H, m), 2.65 (4H, m), 3.98 (2H, s), 7.59 (3H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.87 (4H, m), 7.99-8.14 (4H, m), 8.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.61 (1H, s).

FAB(pos): 442.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 200-202°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

10 実施例 9

4'-フルオロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 1) 参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドとピペリジンを用いて、実施例 6 の 1) と同様の操作を行うことにより、N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを白色粉末として得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (2H, m), 1.64 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.55 (4H, m), 3.83 (2H, s), 7.55 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

2) 前記 1) で得た N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドと 4'-フルオロビフェニルカルボン酸を用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色粉末として得た。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

110

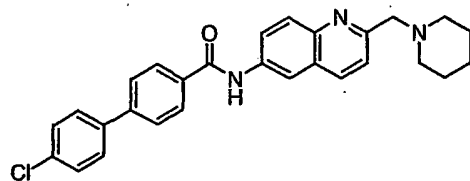
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.44 (2H, m), 1.56 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.77 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.81–8.14 (8H, m), 8.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.61 (1H, s).

FAB(pos): 440.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 融点: 202–204°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)

実施例 10

4'-クロロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



10 実施例 9 の 1) で得た N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドと 4'-クロロビフェニルカルボン酸を用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.47 (2H, m), 1.61 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.33 (2H, s), 7.61 (3H, m), 7.81–7.90 (4H, m), 7.98–8.15 (4H, m), 8.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.57 (1H, s), 10.65 (1H, s).

15 = 8.4 Hz), 8.57 (1H, s), 10.65 (1H, s).

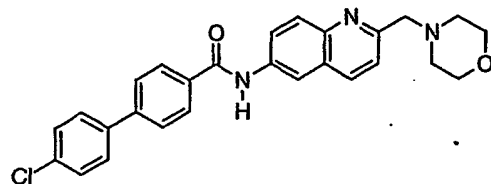
FAB(pos): 456.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 211–213°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)

実施例 11

4'-クロロ-N-[2-(4-モルホリニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

20



1) 参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドとピペリジンを用いて、実施例 6 の 1) と同様の操作を行うことにより、N-[2-(4-モルホリニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを粉末として得

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

111

た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.25 (3H, s), 2.55 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.75 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.81 (2H, s), 7.42 (1H, br), 7.51 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz).

2) 前記1)で得た N-[2-(4-モルホリニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例6の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.45 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.61 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.74 (2H, s), 7.59 (3H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9.0), 8.04 (1H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.60 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₂₄ClN₃O₂として

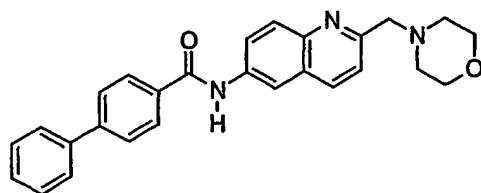
計算値 : C, 70.81; H, 5.28; N, 9.18.

実験値 : C, 70.66; H, 5.31; N, 8.90.

融点 : 236-238℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 2

N-[2-(4-モルホリニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 1 1 の 1) で得た N-[2-(4-モルホリニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.47 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.61 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.74 (2H, s), 7.44 (1H, m), 7.53 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.78

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

112

(2H, d, $J = 7.5$), 7.88 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.59 (1H, s).

元素分析値 $C_{27}H_{25}N_3O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

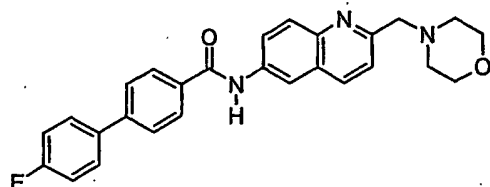
5 計算値 : C, 74.98; H, 6.06; N, 9.72.

実験値 : C, 75.08; H, 6.07; N, 9.80.

融点 : 214–215°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)

実施例 13

4'-フルオロ-N-[2-(4-モルホリニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェ
10 ニル]-4-カルボキサミド



実施例 11 の 1) で得た N-[2-(4-モルホリニルメチル)-6-キノリニル]アセ
トアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化
合物を無色粉末として得た。

15 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.45 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.61 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.74 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (4H, m), 7.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 8.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.59 (1H, s).

20 元素分析値 $C_{27}H_{24}FN_3O_2$ として

計算値 : C, 73.45; H, 5.48; N, 9.52.

実験値 : C, 73.37; H, 5.36; N, 9.52.

融点 : 211–212°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)

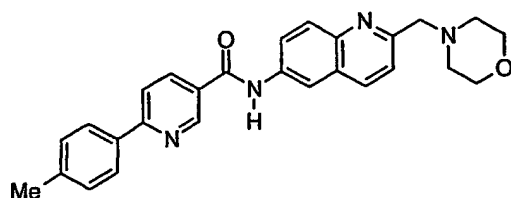
実施例 14

25 6-(4-メチルフェニル)-N-[2-(4-モルホリニルメチル)-6-キノリニル]ニコ
チンアミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

113



実施例 11 の 1) で得た N-[2-(4-モルホリニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.39 (3H, s), 2.45 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.61 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.75 (2H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (2H, m), 8.12 (3H, m), 8.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.42 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.72 (1H, s).

- 10 元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

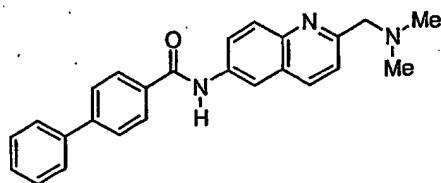
計算値 : C, 73.95; H, 5.98; N, 12.78.

実験値 : C, 73.92; H, 5.92; N, 13.01.

融点 : 214-216°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 15

- 15 N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 6 の 1) で得た N-[2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドとビフェニルカルボン酸を用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.23 (6H, s), 3.66 (2H, s), 7.52 (4H, m), 7.78 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz), 8.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.59 (1H, s).

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

114

元素分析値: $C_{25}H_{23}N_3O$ として

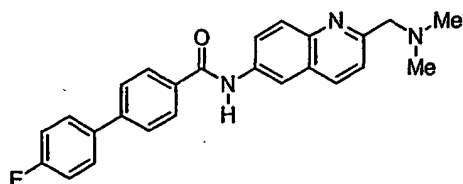
計算値: C, 78.71; H, 6.08; N, 11.02.

実験値: C, 78.44; H, 6.07; N, 11.01.

融点: 191-194°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

5 実施例 16

N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 10 実施例 6 の 1) で得た N-[2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドと 4'-フルオロビフェニルカルボン酸を用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.23 (6H, s), 3.67 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (4H, m), 7.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 8.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz),
15 8.52 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.58 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{22}FN_3O$ として

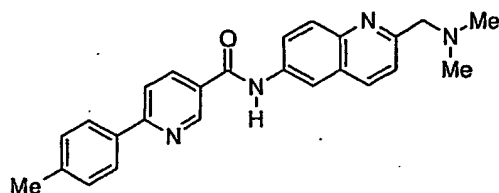
計算値: C, 75.17; H, 5.55; N, 10.52.

実験値: C, 74.89; H, 5.60; N, 10.52.

融点: 205-208°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

20 実施例 17

N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]-6-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド



実施例 6 の 1) で得た N-[2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

115

アセトアミドを用いて、実施例6の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.23 (6H, s), 2.39 (3H, s), 3.67 (2H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (2H, m), 8.12 (3H, m),
5 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.51 (1H, s),
9.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.72 (1H, s).

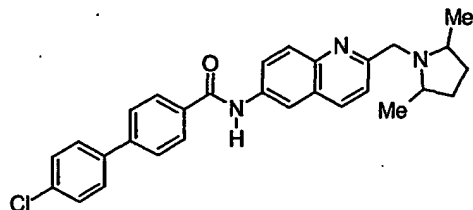
元素分析値 C₂₅H₂₄N₄O として

計算値 : C, 75.73; H, 6.10; N, 14.13.

実験値 : C, 75.44; H, 6.19; N, 14.12.

10 融点 : 220-222°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)
実施例18

4'-クロロ-N-[2-[(2,5-ジメチル-1-ピロリジニル)メチル]-6-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15 1) 参考例5で得たN-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドとピペリジンを用いて、実施例6の1)と同様の操作を行うことにより、N-[2-[(2,5-ジメチル-1-ピロリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (6H, d, 6.0 Hz), 1.86 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.72
20 (2H, m), 3.98 (2H, s), 7.53 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (1H, br), 7.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (1H, s).

2) 前記1)で得たN-[2-[(2,5-ジメチル-1-ピロリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例6の2)と同様の操作を行うこと
25 により、表題化合物を無色粉末として得た。

FAB(pos) : 470.2 [M+H]⁺

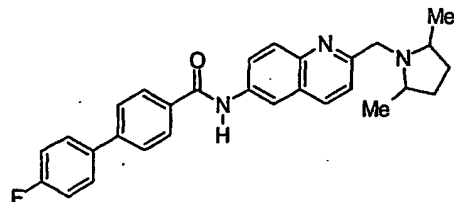
WO 01/82925

PCT/JP01/03614

116

実施例 19

N-[2-[(2,5-ジメチル-1-ピロリジニル)メチル]-6-キノリニル]-4'-フルオ
ロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

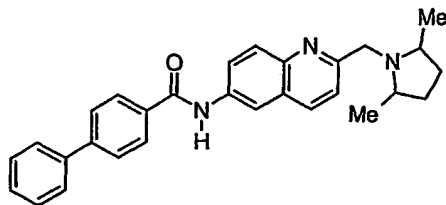


- 5 実施例 18 の 1) で得た N-[2-[(2,5-ジメチル-1-ピロリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

FAB(pos) : 454.2 [M+H]⁺

実施例 20

- 10 N-[2-[(2,5-ジメチル-1-ピロリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

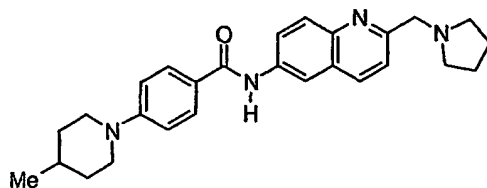


- 15 実施例 18 の 1) で得た N-[2-[(2,5-ジメチル-1-ピロリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

FAB(pos) : 436.2 [M+H]⁺

実施例 21

4-(4-メチル-1-ピペリジニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]ベンズアミド



20

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

117

実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセト
アミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合
物を無色粉末として得た。

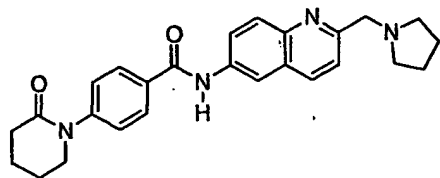
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.33 (2H, m), 1.59 (1H,
5 m), 1.74 (2H, m), 1.80 (4H, m), 2.62 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.85 (2H,
m), 3.94 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.7 Hz),
7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (1H, br),
8.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4
Hz).

10 FAB(pos) : 429.3 [M+H]⁺

融点 : 200-202°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 2 2

4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]
ベンズアミド



15

実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセト
アミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合
物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.84 (4H, m), 1.98 (4H, m), 2.62 (6H, m), 3.70 (2H,
20 m), 3.94 (2H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz),
7.68 (1H, dd, J = 2.3, 9.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d,
J = 9.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, br), 8.45 (1H, d, J =
2.3 Hz).

FAB(pos) : 429.2 [M+H]⁺

25 融点 : 210-212°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 2 3

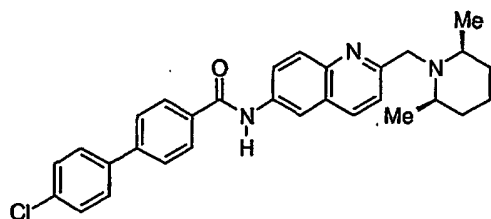
4'-クロロ-N-[2-[(2R, 6S)-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル]メチル]-6-キノ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

118

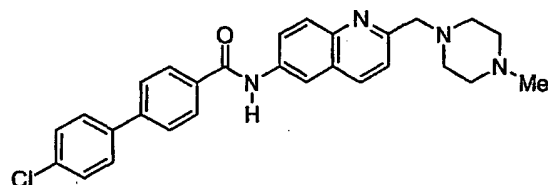
ノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (100 mg, 0.246 mmol)、(2R,6S)-2,6-ジメチルピペリジン(0.331 ml, 2.46 mmol)と炭酸カリウム(67.9 mg, 0.491 mmol)のジメチルホルムアミド(1.5 ml) 溶液を、80℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えた。生じた沈殿物を集め、水、エタノールとイソプロピルエーテルで順次洗浄して表題化合物 (65mg) を粉末として得た。
- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.01 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.29 (2H, m), 1.61 (4H, m), 2.52 (2H, m), 3.96 (2H, s), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.00 (2H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (1H, s), 10.61 (1H, s).
- 15 FAB(pos) : 484[M+H]⁺

実施例 2 4

4'-クロロ-N-[2-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 20 参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.16 (3H, s), 2.35-2.50 (8H, m), 3.73 (2H, s), 7.58

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

119

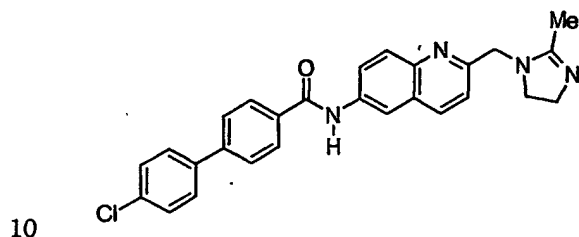
(3H, m), 7.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.04 (1H, m), 8.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.53 (1H, s), 10.61 (1H, s).

FAB(pos): 471.2 $[M+H]^+$

5 融点: 215°C (分解) (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 25

4'-クロロ-N-[2-[(2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



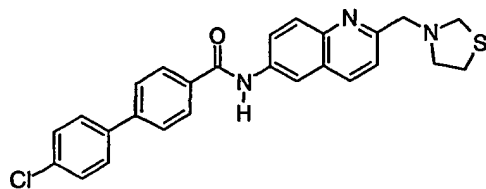
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 23 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.97 (3H, s), 3.21 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.56 (2H, s), 7.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz), 8.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.63 (1H, s).

FAB(pos): 455 $[M+H]^+$

20 実施例 26

4'-クロロ-N-[2-(1,3-チアゾリジン-3-イルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



WO 01/82925

PCT/JP01/03614

120

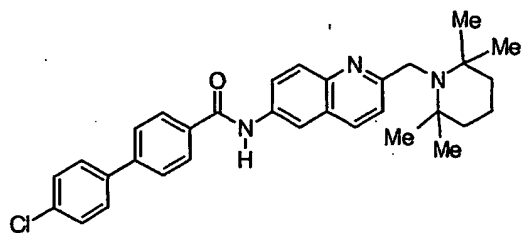
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.94 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.12 (2H, t, J = 6.0 Hz),
5 3.78 (2H, s), 4.09 (2H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J =
8.0 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.00 (2H,
m), 8.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.56 (1H, s),
10.63 (1H, s).

FAB(pos) : 460 [M+H]⁺

10 実施例 2 7

4'-クロロ-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノ
リニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ
15 ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.02 (12H, s), 1.56 (6H, m), 4.01 (2H, s), 7.59 (2H,
d, J = 8.4 Hz), 7.90 (6H, m), 7.99 (1H, m), 8.13 (2H, d, J = 8.0 Hz),
8.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.51 (1H, s), 10.59 (1H, s).

20 FAB(pos) : 512 [M+H]⁺

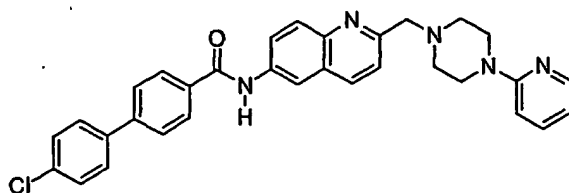
実施例 2 8

4'-クロロ-N-[2-[[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]メチル]-6-キノリ
ニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

121



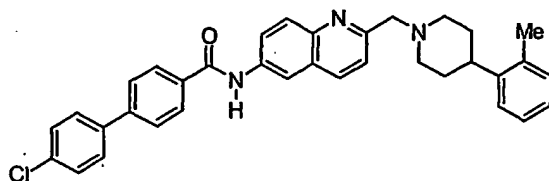
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 23 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.36 (4H, m), 3.31 (4H, m), 3.60 (2H, s), 6.43 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.32-7.48 (4H, m), 7.60-7.71 (4H, m), 7.75-7.95 (5H, m), 8.11 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.36 (1H, s), 10.42 (1H, s).

FAB(pos) : 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例 29

4'-クロロ-N-[2-[[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-6-キノ
リニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ

- 15 ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 23 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.71 (4H, m), 2.23 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.97 (2H, m), 3.80 (2H, s), 7.08-7.24 (4H, m), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.03
20 (2H, m), 8.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.55 (1H, s), 10.63 (1H, s).

FAB(pos) : 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 30

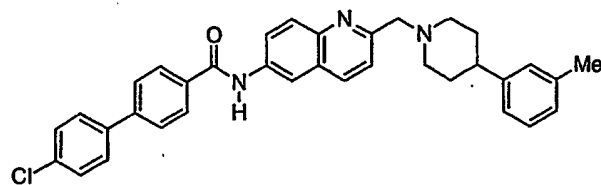
4'-クロロ-N-[2-[[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-6-キノ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

122

ノリニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



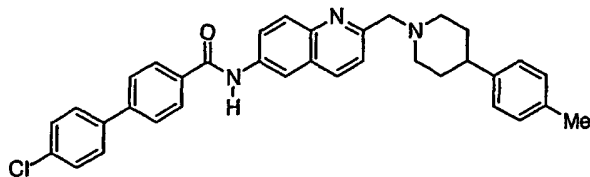
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ
ル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作
5 を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.71 (4H, m), 2.20 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.97 (2H, m), 3.57 (2H, s), 7.06 (4H, m), 7.59 (3H, m), 7.82 (4H, m), 8.02 (2H, m), 8.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.35 (1H, m), 8.54 (1H, s), 10.61 (1H, s).

FAB(pos) : 546 [M+H]⁺

10 実施例 3 1

4'-クロロ-N-[2-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-6-キノリニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ

15 ル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.71 (4H, m), 2.20 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.96 (2H, m), 3.78 (2H, s), 7.12 (4H, m), 7.61 (3H, m), 7.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.03 (2H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.31
20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (1H, s), 10.63 (1H, s).

FAB(pos) : 546 [M+H]⁺

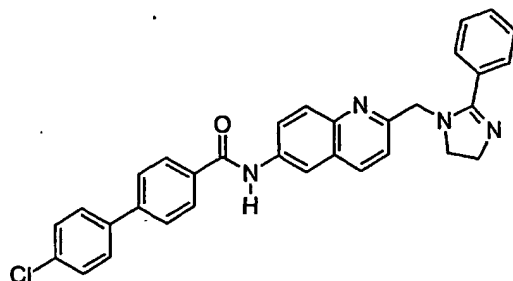
実施例 3 2

4'-クロロ-N-[2-[(2-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-6-キノリニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

123



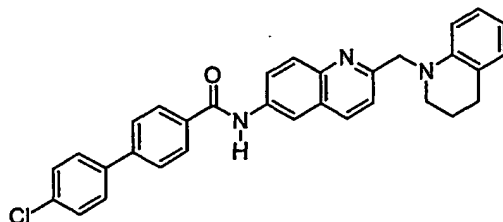
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 23 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.46 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.51 (2H, s), 7.48 (3H, m), 7.61 (4H, s), 7.79-8.16 (9H, m), 8.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.65 (1H, s).

FAB(pos) : 517 [M+H]⁺

実施例 33

- 10 4'-クロロ-N-[2-(3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニルメチル)-6-キノリニ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 23 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.00 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.70 (2H, s), 6.47 (2H, m), 6.82-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.01 (2H, m), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.63 (1H, s).

20 FAB(pos) : 504 [M+H]⁺

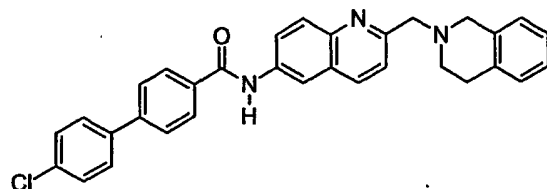
WO 01/82925

PCT/JP01/03614

124

実施例 3 4

4'-クロロ-N-[2-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



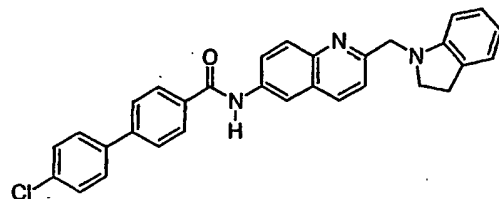
- 5 参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.77-2.83 (4H, m), 3.64 (2H, s), 3.93 (2H, s),
7.03-7.11 (4H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz),
10 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.01 (2H, m), 8.12
(2H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (1H, s), 10.62 (1H,
s).

FAB(pos) : 504 [M+H]⁺

実施例 3 5

- 15 4'-クロロ-N-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 20 参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.96 (2H, m), 3.43 (2H, m), 4.53 (2H, s), 6.61 (2H,
m), 6.95-7.09 (2H, m), 7.57 (3H, m), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (2H,
d, J = 8.8 Hz), 8.02 (2H, m), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, d, J

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

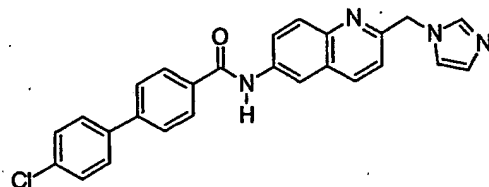
125

= 8.8 Hz), 8.55 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.63 (1H, s).

FAB(pos): 490 $[M+H]^+$

実施例 3 6

4'-クロロ-N-[2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-6-キノリニル][1,1'-
5 ビフェニル]-4-カルボキサミド



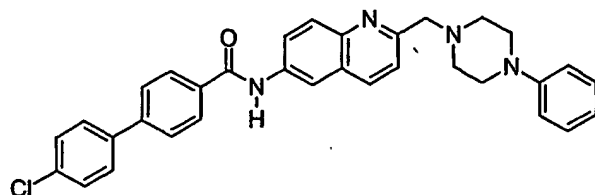
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.49 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.28 (2H, m), 7.58 (3H, m), 7.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (2H, m), 8.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.65 (1H, s).

FAB(pos): 439 $[M+H]^+$

15 実施例 3 7

4'-クロロ-N-[2-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-6-キノリニ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.62 (4H, m), 3.17 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.78 (1H, m), 6.93 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.20 (2H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.6$

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

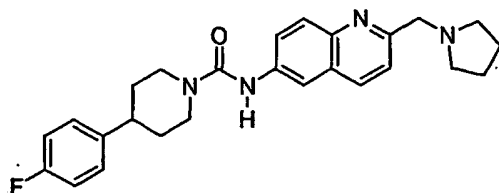
126

Hz), 8.01 (2H, m), 8.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.63 (1H, s).

FAB(pos) : 533[M+H]⁺

実施例 3 8

- 5 4-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-
1-ピペリジincarボキサミド



- 参考例 9 で得た 2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニルアミン (500 mg, 2.2 mmol) とピリジン (0.356 ml, 4.4 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (11 ml) に、氷冷下、4-ニトロフェニルクロロホルメート (488 mg, 2.42 mmol) を
10 加えた。30 分間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物にジメチルスルホキシド (11 ml) を加えた。室温下、攪拌しながら 4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (569 mg, 2.64 mmol)、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.66 ml) を加え、2 時間攪拌した。酢酸エチル、水を加え抽出し、有機層を水洗後、濃縮し、
15 残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル) により精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから表題化合物 (612 mg) を無色粉末として得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.57 (2H, m), 1.64 (4H, m), 1.82 (2H, m), 2.50 (4H, m), 2.79 (1H, m), 2.92 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.34 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.82 (2H, s-like), 8.07 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.83 (1H, s).

FAB(pos) : 433.2[M+H]⁺

融点 : 206-207°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

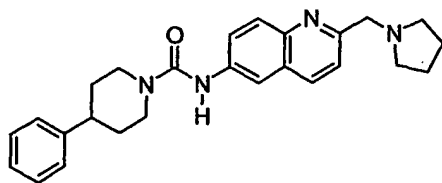
実施例 3 9

- 25 4-フェニル-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-ピペリジン
カルボキサミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

127



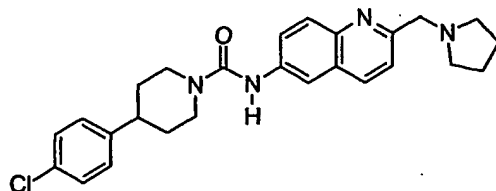
参考例 9 で得た 2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニルアミンを用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.59-1.85 (8H, m), 2.50 (4H, m), 2.73 (1H, m), 2.89 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.33 (2H, m), 7.20-7.34 (5H, m), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.82 (2H, s-like), 8.07 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.83 (1H, s).

FAB(pos) : 415.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 10 融点 : 187-189°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)
実施例 40

4-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-ピペリジincarボキサミド



- 15 参考例 9 で得た 2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニルアミンを用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.58 (2H, m), 1.72 (4H, m), 1.80 (2H, m), 2.50 (4H, m), 2.79 (1H, m), 2.92 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.33 (2H, m), 7.34 (4H, m), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.82 (2H, s-like), 8.07 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.85 (1H, s).

FAB(pos) : 449.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点 : 205°C (分解) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

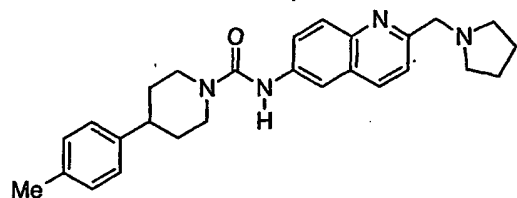
WO 01/82925

PCT/JP01/03614

128

実施例 4 1

4-(4-メチルフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-
ピペリジンカルボキサミド



- 5 参考例 9 で得た 2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニルアミンを用いて、
実施例 3 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得
た。

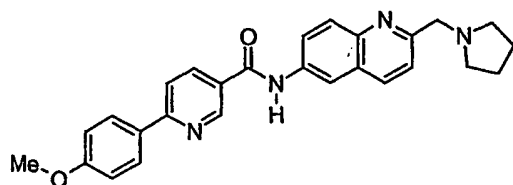
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.55 (2H, m), 1.72 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.27 (3H,
s), 2.50 (4H, m), 2.72 (1H, m), 2.91 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.32 (2H,
10 m), 7.13 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (2H, s-like), 8.08 (1H,
s), 8.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.84 (1H, s).

FAB(pos) : 429.3 [M+H]⁺

融点 : 214-216℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 4 2

- 15 6-(4-メトキシフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]ニ
コチンアミド



- 20 実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセト
アミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合
物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.85 (5H, s-like), 7.10
(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.98 (2H, m), 8.11 (1H,
d, J = 8.4 Hz), 8.18 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.40
(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.51 (1H, s), 9.20 (1H, s), 10.71 (1H, s).

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

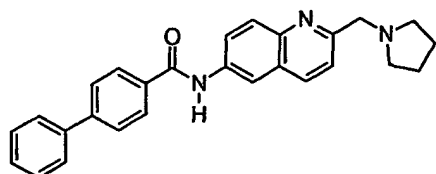
129

FAB(pos) : 439.2 [M+H]⁺

融点 : 210°C (分解) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 4 3

- 5 N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 10 実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

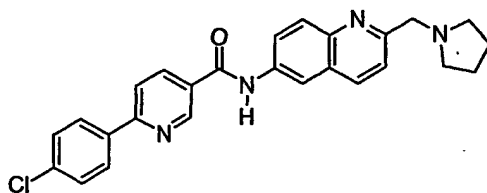
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.85 (2H, s), 7.50 (4H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.02 (2H, m), 8.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.60 (1H, s).

- 15 FAB(pos) : 408.2 [M+H]⁺

融点 : 181-183°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 4 4

6-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド



20

実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.85 (2H, s), 7.61 (3H,

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

130

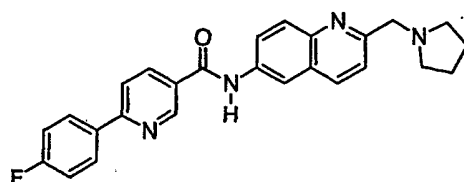
m), 8.01 (2H, m), 8.28 (4H, m), 8.48 (2H, m), 9.25 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.76 (1H, s).

FAB(pos): 443.2 $[M+H]^+$

融点: 225-227°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

5 実施例 4 5

6-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド



10 実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

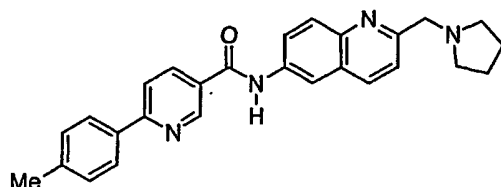
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.86 (2H, s), 7.39 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.28 (3H, m), 8.45 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 9.24 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.75 (1H, s).

FAB(pos): 427.2 $[M+H]^+$

融点: 210°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 4 6

20 6-(4-メチルフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド



実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

131

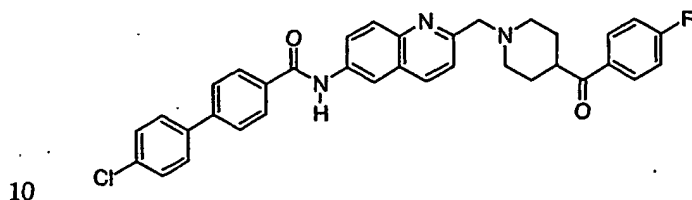
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.73 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.86 (2H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (2H, m), 8.13 (3H, m), 8.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.42 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.22 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.73 (1H, s).

5 FAB(pos) : 423.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点 : 207-209°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 47

4'-クロロ-N-[2-[[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



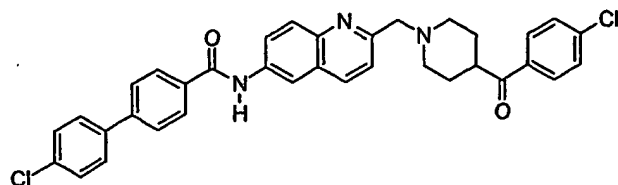
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 23 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.76 (4H, m), 2.28 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.79 (2H, s), 7.37 (2H, m), 7.62 (3H, m), 7.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.03-8.14 (6H, m), 8.31 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.55 (1H, s), 10.63 (1H, s).

FAB(pos) : 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 48

20 4'-クロロ-N-[2-[[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペリジニル]メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 23 と同様の操作

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

132

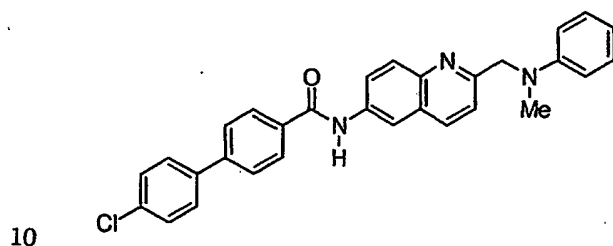
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.77 (4H, m), 2.28 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.79 (2H, s), 7.62 (5H, m), 7.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.03 (4H, m), 8.14 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.54 (1H, s), 10.63 (1H, s).

FAB(pos) : 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 49

4'-クロロ-N-[2-[(メチルアニリノ)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



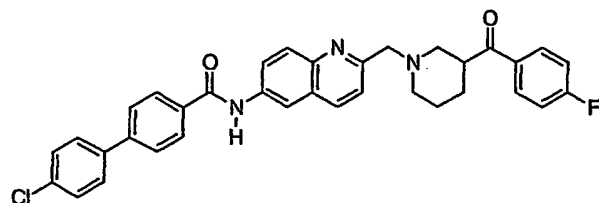
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 23 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.17 (3H, s), 4.80 (2H, s), 6.62 (1H, m), 6.76 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.96 (2H, m), 8.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.55 (1H, s), 10.63 (1H, s).

FAB(pos) : 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 実施例 50

4'-クロロ-N-[2-[[3-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



WO 01/82925

PCT/JP01/03614

133

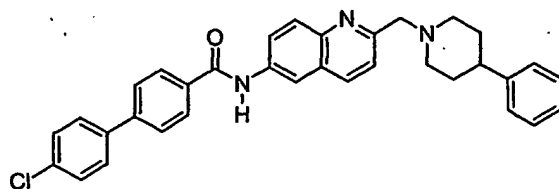
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.39 (1H, s), 1.73 (3H, m), 2.23 (2H, m), 2.91 (2H,
5 m), 3.63 (1H, m), 3.78 (2H, s), 7.31 (2H, m), 7.58 (3H, m), 7.86 (4H,
m), 8.01 (4H, m), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.2 Hz),
8.54 (1H, s), 10.61 (1H, s).

FAB(pos) : 578 [M+H]⁺

実施例 5 1

10 4'-クロロ-N-[2-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作
15 を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.74 (4H, m), 2.20 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.97 (2H,
m), 3.79 (2H, s); 7.27 (5H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (1H, d,
J = 8.4 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.00
(2H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (1H,
20 d, J = 1.8 Hz), 10.62 (1H, s).

FAB(pos) : 532 [M+H]⁺

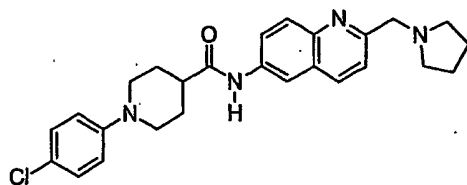
実施例 5 2

1-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-4-
ピペリジンカルボキサミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

134



実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

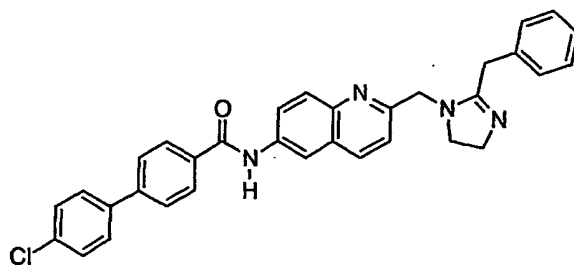
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.73 (4H, m), 1.89 (4H, m), 2.50 (5H, m), 2.75 (2H, m), 3.76 (2H, m), 3.83 (2H, s), 6.99 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.26 (1H, s).

- 10 FAB(pos) : 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点 : 204-206°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 5 3

N-[2-[(2-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-6-キノリニル]-4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15

参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.22 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.51 (2H, s), 7.17-7.33 (6H, m), 7.57 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.99 (2H, m), 8.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.53 (1H, s), 10.62 (1H, s).

WO 01/82925

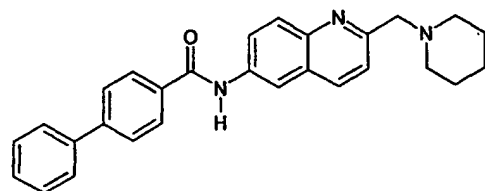
PCT/JP01/03614

135

FAB(pos) : 531 [M+H]⁺

実施例 5 4

N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



5

1) 参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドとピペリジンを用いて、実施例 6 の 1) と同様の操作を行うことにより、N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38-1.70 (6H, m), 2.24 (3H, s), 2.38-2.53 (4H, m),
10 3.76 (2H, s), 7.52 (1H, dd, J = 2.6, 9.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz),
7.67 (1H, br), 7.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.31
(1H, d, J = 2.6 Hz).

元素分析値 C₁₇H₂₁N₃O · 0.25H₂O として

計算値 : C, 70.93; H, 7.53; N, 14.60.

15 実験値 : C, 71.06; H, 7.37; N, 14.62.

融点 : 182-184°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-n-ヘキサン)

2) 前記 1) で得た N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミド (4.5g, 16mmol) と濃塩酸 (70 ml) を 110°C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残査に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル) により精製し、6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリン (3.4g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37-1.68 (6H, m), 2.39-2.55 (4H, m), 3.72 (2H, s),
25 3.91 (2H, br), 6.89 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 2.6 and 8.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz).

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

136

3) 前記2)で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリン (250 mg, 1 mmol)、ビフェニルカルボン酸 (220 mg, 1.1 mmol) とジメチルアミノピリジン (150 mg, 1.2 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解し、氷冷下、WSC (230 mg, 1.2 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、酢酸から結晶化し、表題化合物 (335 mg) を融点 186-188℃ の無色針状晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38-1.76 (6H, m), 2.43-2.56 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.38-7.56 (3H, m), 7.59-7.81 (6H, m), 7.96-8.18 (5H, m), 8.49 (1H, d, J = 2.2 Hz).

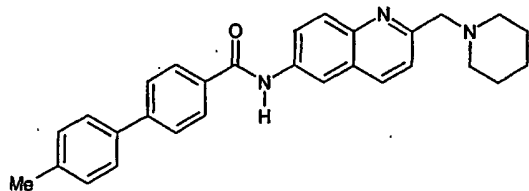
元素分析値 C₂₈H₂₇N₃O · 0.5H₂O として

計算値 : C, 78.11; H, 6.56; N, 9.76.

実験値 : C, 78.48; H, 6.31; N, 10.00.

実施例 5 5

4'-メチル-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38-1.70 (6H, m), 2.39-2.56 (7H, m), 3.79 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.63-7.78 (4H, m), 7.95-8.07 (5H, m), 8.49 (1H, d, J = 1.8 Hz).

元素分析値 C₂₉H₂₉N₃O · 0.25H₂O として

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

137

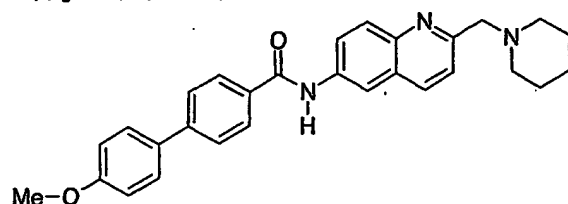
計算値：C, 79.15; H, 6.76; N, 9.55.

実験値：C, 79.38; H, 6.88; N, 9.73.

融点：198-200℃（結晶化溶媒：酢酸エチル）

実施例 5 6

- 5 4'-メトキシ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.85 (6H, m), 2.41-2.56 (4H, m), 3.78 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54-7.66 (6H, m), 7.93-8.20 (5H, m), 8.49 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

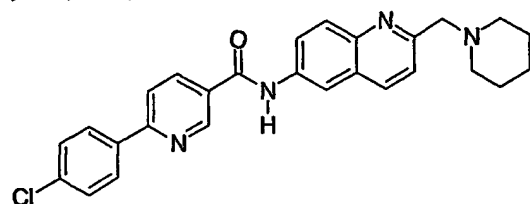
- 15 計算値：C, 76.38; H, 6.52; N, 9.21.

実験値：C, 76.21; H, 6.38; N, 9.32.

融点：192-194℃（結晶化溶媒：酢酸エチル）

実施例 5 7

- 20 6-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

138

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38–1.80 (6H, m), 2.38–2.58 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.48 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.62–7.75 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.96–8.18 (4H, m), 8.24 (1H, br), 8.31 (1H, dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.20 (1H, d, $J = 1.4$ Hz).

5 元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

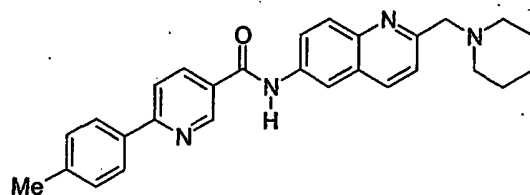
計算値 : C, 69.59; H, 5.62; N, 12.02.

実験値 : C, 69.33; H, 5.52; N, 12.08.

融点 : 215–218°C (分解) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

実施例 5 8

10 6-(4-メチルフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38–1.80 (6H, m), 2.40–2.56 (7H, m), 3.79 (2H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.63–7.74 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.93–8.19 (5H, m), 8.29 (1H, dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.19 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

20 融点 : 206–207°C (分解) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

FAB(pos) : 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$

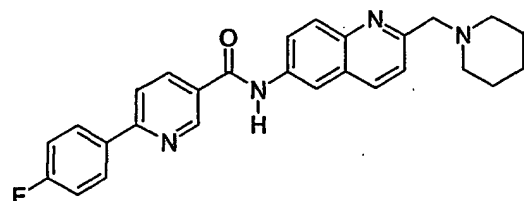
実施例 5 9

6-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

139



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.74 (6H, m), 2.42-2.56 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.20 (2H, dd, $J = 8.4$ and 8.8 Hz), 7.63-7.76 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.02-8.18 (5H, m), 8.31 (1H, dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.19 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

- 10 計算値 : C, 72.87; H, 5.78; N, 12.59.

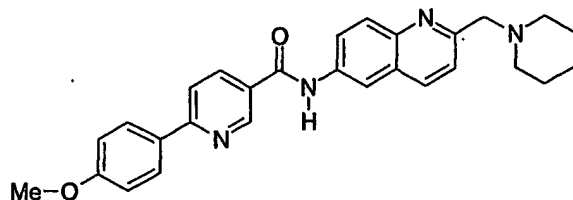
実験値 : C, 72.91; H, 5.45; N, 12.75.

融点 : 209-210°C (分解) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

実施例 6 0

6-(4-メトキシフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]ニ

- 15 コチンアミド.



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.71 (6H, m), 2.43-2.56 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 7.04 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.64-7.73 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.00-8.18 (5H, m), 8.28 (1H, dd, $J = 2.6, 8.4$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.17 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

140

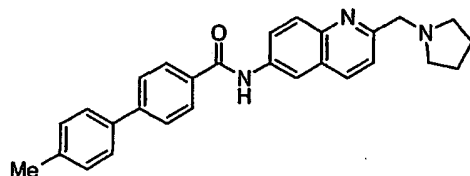
計算値：C, 73.58; H, 6.28; N, 12.26.

実験値：C, 73.56; H, 6.16; N, 12.24.

融点：210-211℃（分解）（結晶化溶媒：酢酸エチル）

実施例 6 1

- 5 4'-メチル-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 10 実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

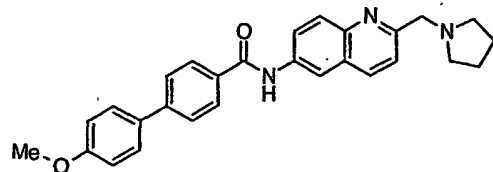
- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.85 (2H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz).

FAB(pos) 422.3 [M+H]⁺

融点：192-193℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル）

実施例 6 2

- 20 4'-メトキシ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

141

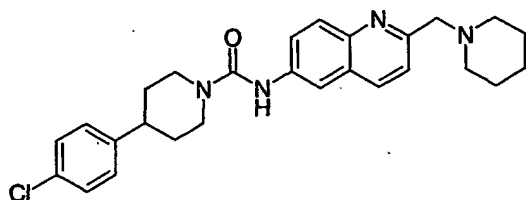
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 2.1, 9.0 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.1 Hz).

FAB(pos) 438.3 [M+H]⁺

融点: 197-199°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 6 3

4-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-
10 ピペリジンカルボキシアミド



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 3 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37-2.02 (10H, m), 2.38-2.54 (4H, m), 2.63-2.84 (1H, m), 2.94-3.14 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.20-4.36 (2H, m), 6.65 (1H, br), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.2 and 9.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.93-8.10 (3H, m).

元素分析値 C₂₇H₃₁ClN₄O · 1.5H₂O として

20 計算値: C, 66.18; H, 6.99; N, 11.43.

実験値: C, 66.32; H, 6.75; N, 11.74.

融点: 214-217 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

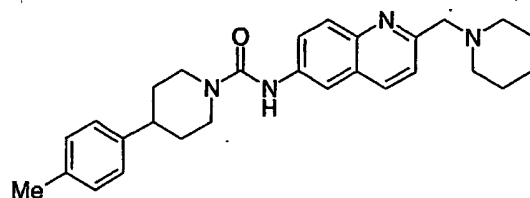
実施例 6 4

4-(4-メチルフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-
25 ピペリジンカルボキシアミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

142



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 3 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–2.02 (10H, m), 2.34 (3H, s), 2.47–2.83 (5H, m), 2.95–3.15 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.20–4.36 (2H, m), 6.70 (1H, br), 7.14 (4H, br), 7.53 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.93–8.10 (3H, m).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

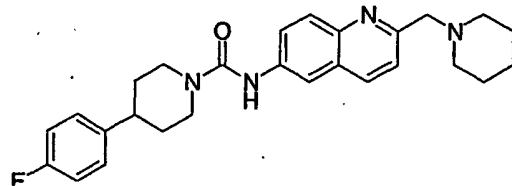
- 10 計算値 : C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16.

実験値 : C, 72.68; H, 7.57; N, 12.20.

融点 : 204–205 °C (dec.) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル–ジエチルエーテル)

実施例 6 5

- 15 4-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 3 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36–2.02 (10H, m), 2.37–2.55 (4H, m), 2.63–2.85 (1H, m), 2.94–3.14 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.10–4.36 (2H, m), 6.66 (1H, br), 7.01 (2H, dd, $J = 8.4$ and 8.8 Hz), 7.11–7.24 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8 Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.92–8.10 (3H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

143

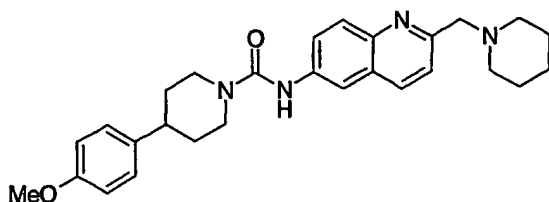
計算値 : C, 71.18; H, 7.08; N, 12.30.

実験値 : C, 71.13; H, 6.94; N, 12.52.

融点 : 203-204 °C (dec.) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例 6 6

- 5 4-(4-メトキシフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]-
1-ピペリジンカルボキシアミド



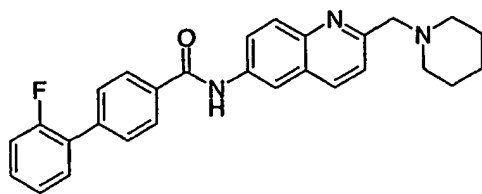
実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 3 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37-2.02 (10H, m), 2.42-2.57 (4H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 2.94-3.14 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.19-4.36 (2H, m), 6.66 (1H, br), 6.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.6 and 9.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.93-8.10 (3H, m).

融点 : 197-198 °C (dec.) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例 6 7

- 2'-フルオロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



- 20 実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.77 (6H, m), 2.47-2.65 (4H, m), 3.86 (2H, s),

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

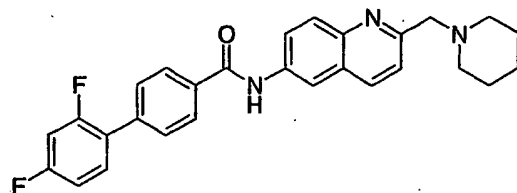
144

7.12-7.54 (4H, m), 7.63-7.78 (4H, m), 7.96-8.22 (5H, m), 8.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

融点: 163-164 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 6 8

- 5 2', 4'-ジフルオロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-フェニル]-4-カルボキシアミド



- 10 実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.78 (6H, m), 2.50-2.67 (4H, m), 3.87 (2H, s), 6.89-7.08 (2H, m), 7.38-7.54 (1H, m), 7.59-7.80 (4H, m), 7.96-8.23 (5H, m), 8.47 (1H, br).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

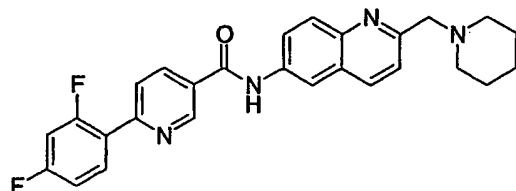
- 15 計算値: C, 72.09; H, 5.62; N, 9.01.

実験値: C, 71.79; H, 5.59; N, 8.75.

融点: 181-182 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 6 9

- 20 6-(2, 4'-ジフルオロフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

145

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41-1.77 (6H, m), 2.47-2.68 (4H, m), 3.86 (2H, s), 6.88-7.13 (2H, m), 7.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.90-8.00 (1H, m), 8.02-8.25 (4H, m), 8.32 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.4 Hz), 8.46 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

5 元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

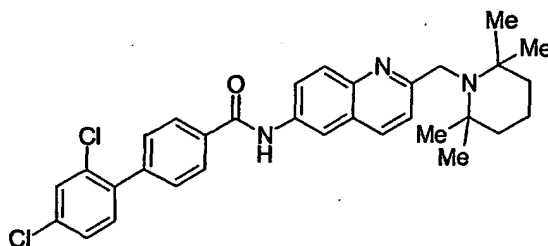
計算値 : C, 69.37; H, 5.39; N, 11.98.

実験値 : C, 69.14; H, 5.21; N, 12.04.

融点 : 182-183 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

実施例 7 0

10 2',4'-ジクロロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



参考例 1 3 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.76 (6H, m), 2.48-2.63 (4H, m), 3.84 (2H, s), 7.22-7.40 (2H, m), 7.52-7.78 (5H, m), 7.96-8.19 (5H, m), 8.47 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

20 計算値 : C, 67.34; H, 5.25; N, 8.41.

実験値 : C, 67.46; H, 5.20; N, 8.47.

融点 : 210-212 °C (dec.) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

実施例 7 1

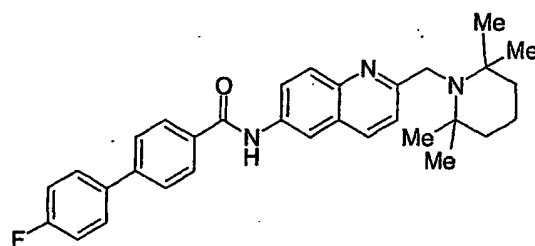
4'-フルオロ-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

25

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

146



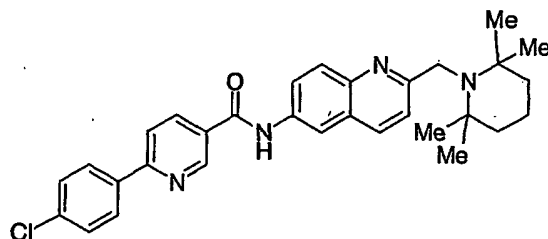
参考例 13 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (12H, s), 1.60 (6H, br), 4.10 (2H, s), 7.17 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.56-7.76 (5H, m), 7.96-8.17 (6H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.6 Hz).

融点 : 229-231 °C (dec.) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

実施例 72

- 10 6-(4-クロロフェニル)-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]ニコチンアミド



参考例 13 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (12H, s), 1.60 (6H, br), 4.10 (2H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64-7.74 (1H, m), 7.81-7.90 (1H, m), 7.96-8.18 (6H, m), 8.27-8.38 (1H, m), 8.44 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.20 (1H, d, J = 1.8 Hz).

元素分析値 C₃₁H₃₃ClN₄O · H₂O として

- 20 計算値 : C, 70.11; H, 6.64; N, 10.55.

実験値 : C, 70.16; H, 6.59; N, 10.62.

融点 : 258-259 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

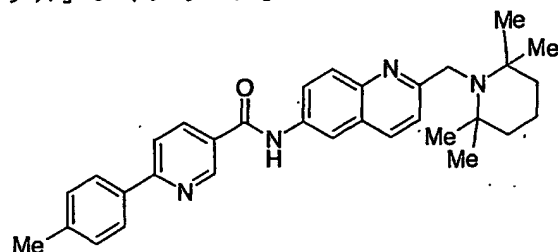
WO 01/82925

PCT/JP01/03614

147

実施例 7 3

6-(4-メチルフェニル)-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]ニコチンアミド



- 5 参考例 1 3 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (12H, s), 1.60 (6H, br), 2.44 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.63-7.74 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.94-8.16 (6H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.44 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.19 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

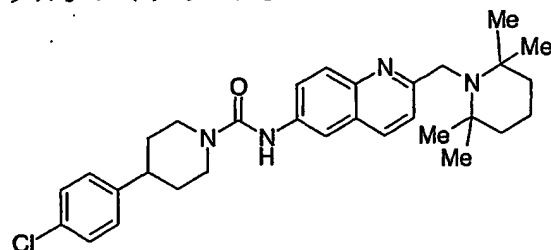
計算値 : C, 75.26; H, 7.50; N, 10.97.

実験値 : C, 74.98; H, 7.44; N, 11.07.

- 15 融点 : 246-247 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

実施例 7 4

4-(4-クロロフェニル)-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド



- 20 参考例 1 3 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 5 4 の 2) および実施例 3 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

148

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (12H, s), 1.46-2.01 (10H, m), 2.63-2.84 (1H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.20-4.37 (2H, m), 6.62 (1H, br), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 2.6$ and 8.8 Hz), 7.81-8.11 (4H, m).

5 FAB(pos): 519 $[\text{MH}]^+$

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

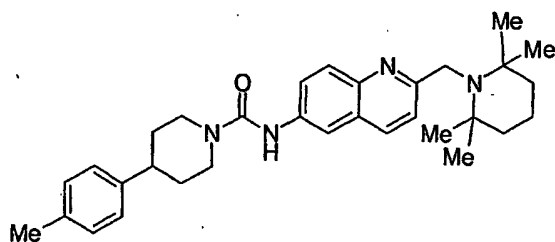
計算値 : C, 70.50; H, 7.63; N, 10.61.

実験値 : C, 70.88; H, 7.79; N, 11.14.

融点 : 203-204 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

10 実施例 7 5

4-(4-メチルフェニル)-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]-1-ピペリジincarボキシアミド



15 参考例 1 3 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 5 4 の 2) および実施例 3 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (12H, s), 1.50-2.02 (10H, m), 2.34 (3H, s), 2.63-2.84 (1H, m), 2.94-3.13 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.20-4.34 (2H, m), 6.59 (1H, br), 7.14 (4H, s), 7.48 (1H, dd, $J = 2.2$ and 9.2 Hz), 7.86-8.09 (4H, m).

20

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 75.70; H, 8.54; N, 11.04.

実験値 : C, 75.57; H, 8.30; N, 11.16.

融点 : 200-202 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

25 実施例 7 6

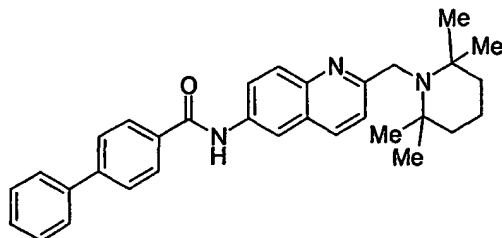
N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

149

ル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



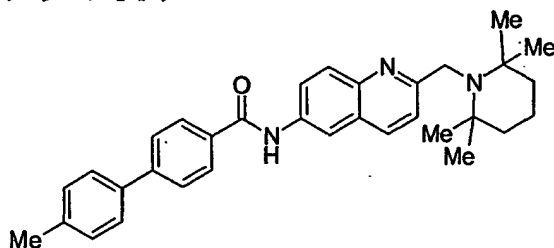
参考例 13 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (12H, s), 1.60 (6H, br), 4.10 (2H, s), 7.40-7.56 (3H, m), 7.60-7.80 (6H, m), 7.96-8.16 (5H, m), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz).

融点 : 200-201 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

10 実施例 77

4'-メチル-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



参考例 13 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.04 (12H, s), 1.59 (6H, br), 2.42 (3H, s), 4.09 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.77 (4H, m), 7.95-8.16 (5H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.6 Hz).

20 元素分析値 C₃₃H₃₇N₃O · 0.5H₂O として

計算値 : C, 79.16; H, 7.65; N, 8.39.

実験値 : C, 79.21; H, 7.66; N, 8.41.

WO 01/82925

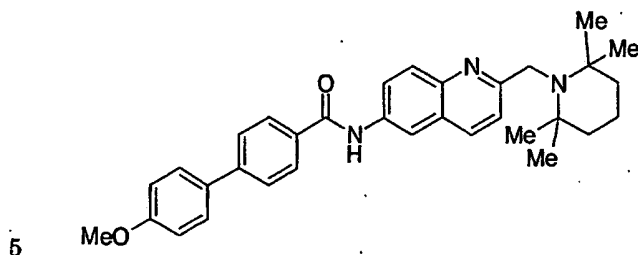
PCT/JP01/03614

150

融点： 242-243 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル)

実施例 78

4'-メトキシ-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



参考例 13 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.04 (12H, s), 1.59 (6H, br), 3.88 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55-7.76 (5H, m), 7.94-8.16 (6H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.6 Hz).

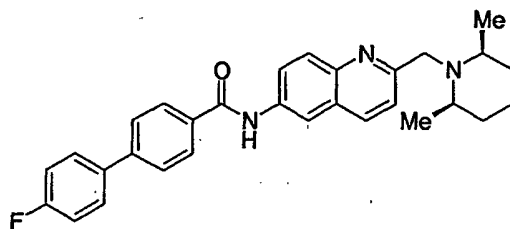
10

融点： 210-211 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル)

実施例 79

4'-フルオロ-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

15



参考例 11 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.28-1.80 (6H, m), 2.51-2.73 (2H, m), 4.04 (2H, s), 7.17 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.54-7.76 (5H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96-8.17 (5H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.2 Hz).

20

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

151

元素分析値 $C_{30}H_{30}FN_3O \cdot 0.5H_2O$ として

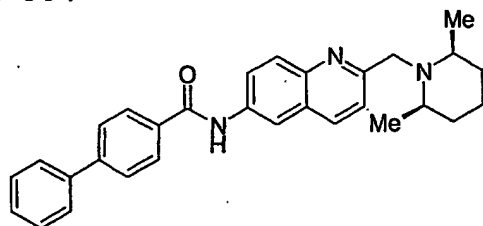
計算値 : C, 75.60; H, 6.56; N, 8.82.

実験値 : C, 75.72; H, 6.31; N, 8.72.

融点 : 187-188 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

5 実施例 80

N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



10 参考例 11 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.05 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.28-1.77 (6H, m), 2.52-2.72 (2H, m), 4.04 (2H, s), 7.40-7.57 (3H, m), 7.60-7.80 (5H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.96-8.16 (5H, m), 8.47 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

15 元素分析値 $C_{30}H_{31}N_3O \cdot 0.5H_2O$ として

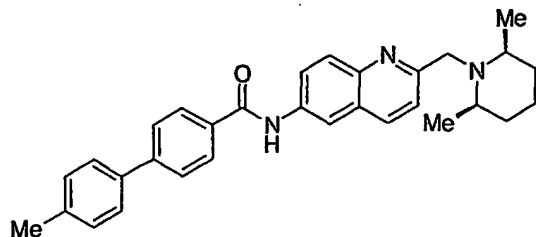
計算値 : C, 78.57; H, 7.03; N, 9.16.

実験値 : C, 78.36; H, 6.64; N, 9.12.

融点 : 180-181 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

実施例 81

20 4'-メチル-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



参考例 11 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

152

キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例6の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.28-1.80 (6H, m), 2.43 (3H, s), 2.52-2.73 (2H, m), 4.04 (2H, s), 7.30 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.63-7.78 (3H, m), 7.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.94-8.17 (5H, m), 8.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

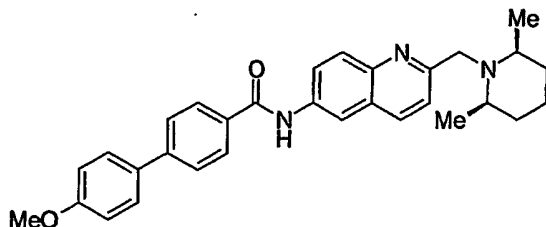
計算値 : C, 78.78; H, 7.25; N, 8.89.

実験値 : C, 78.87; H, 7.08; N, 8.82.

10 融点 : 198-199 °C (dec.) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

実施例8 2

4'-メトキシ-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



15 参考例11で得たN-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例6の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.23-1.85 (6H, m), 2.50-2.72 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.03 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50-7.77 (5H, m), 7.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.90-8.20 (5H, m), 8.46 (1H, br).

融点 : 194-196 °C (dec.) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

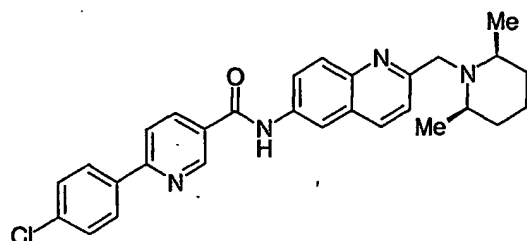
実施例8 3

6-(4-クロロフェニル)-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]ニコチンアミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

153



参考例 11 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.04 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.27-1.76 (6H, m), 2.51-2.76 (2H, m), 4.03 (2H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8 Hz), 7.76-7.92 (2H, m), 7.94-8.13 (4H, m), 8.23-8.36 (2H, m), 8.42 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.19 (1H, d, J = 2.2 Hz).

元素分析値 C₂₉H₂₉ClN₄O · 0.5H₂O として

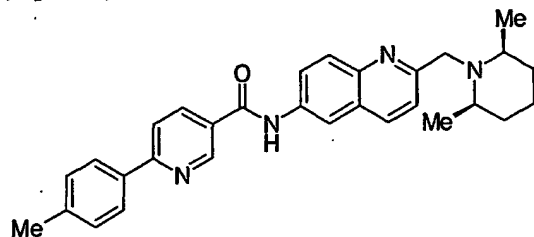
- 10 計算値 : C, 70.50; H, 6.12; N, 11.34.

実験値 : C, 70.58; H, 6.06; N, 11.14.

融点 : 217-219 °C (dec.) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

実施例 84

- 15 6-(4-メチルフェニル)-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]ニコチンアミド



参考例 11 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.04 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.28-1.80 (6H, m), 2.43 (3H, s), 2.51-2.72 (2H, m), 4.04 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8 Hz), 7.80-8.20 (7H, m), 8.28 (1H, dd, J = 2.2 and

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

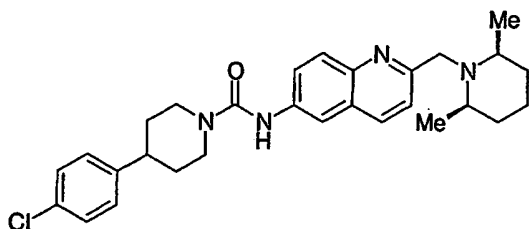
154

8.4 Hz), 8.43 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.18 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

融点: 225–226 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 8 5

4-(4-クロロフェニル)-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド



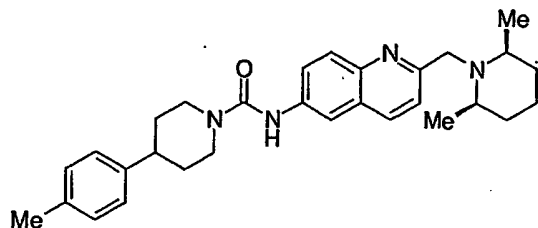
参考例 11 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 54 の 2) および実施例 38 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.04 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.23–2.02 (10H, m), 2.50–2.83 (3H, m), 2.94–3.15 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.20–4.37 (2H, m), 6.64 (1H, br), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.88–8.08 (3H, m).

融点: 196–198 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

15 実施例 8 6

4-(4-メチルフェニル)-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド



参考例 11 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 54 の 2) および実施例 38 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.04 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.20–2.03 (10H, m), 2.33

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

155

(3H, s), 2.50-2.82 (3H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.17-4.39 (2H, m), 6.70 (1H, br), 7.13 (4H, br), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.95-8.15 (3H, m).

元素分析値 $C_{30}H_{38}N_4O \cdot H_2O$ として

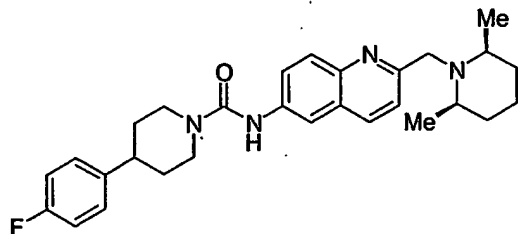
5 計算値: C, 73.74; H, 8.25; N, 11.47.

実験値: C, 74.12; H, 8.05; N, 11.82.

融点: 177-178 °C (dec., (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例 8 7

4-(4-フルオロフェニル)-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メ
10 チル]-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド



参考例 1 1 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-
キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 5 4 の 2) および実施例 3 8 と同
様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

15 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.04 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.22-2.02 (10H, m), 2.50-2.82 (3H, m), 2.94-3.14 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.10-4.36 (2H, m), 6.66 (1H, br), 7.01 (2H, dd, $J = 8.4$ and 8.8 Hz), 7.11-7.24 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8 Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.92-8.10 (3H, m).

FAB(pos): 475 $[MH]^+$

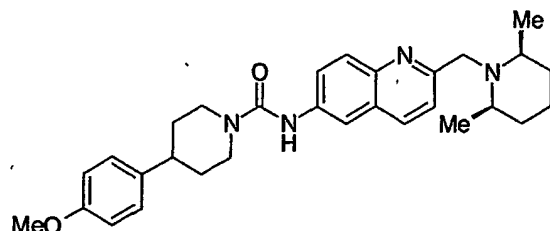
20 実施例 8 8

4-(4-メトキシ)-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-
キノリニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

156

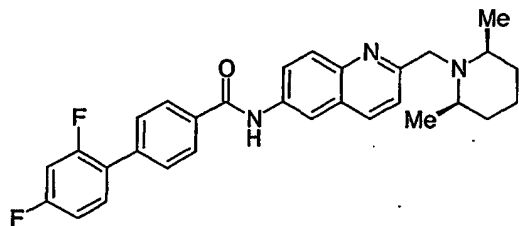


参考例 11 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 54 の 2) および実施例 38 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.23–2.02 (10H, m), 2.50–2.83 (3H, m), 2.94–3.14 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.19–4.36 (2H, m), 6.66 (1H, br), 6.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 2.6$ and 9.2 Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.93–8.10 (3H, m).
- 10 FAB(pos): 487 $[\text{MH}]^+$

実施例 89

2',4'-ジフルオロ-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



- 15 参考例 11 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.28–1.83 (6H, m), 2.51–2.82 (2H, m), 4.04 (2H, s), 6.88–7.08 (2H, m), 7.37–7.53 (1H, m), 7.60–7.74 (3H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95–8.18 (5H, m), 8.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).
- 20 FAB(pos): 486 $[\text{MH}]^+$

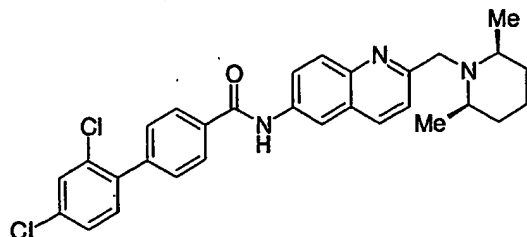
WO 01/82925

PCT/JP01/03614

157

実施例 90

2',4'-ジクロロ-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



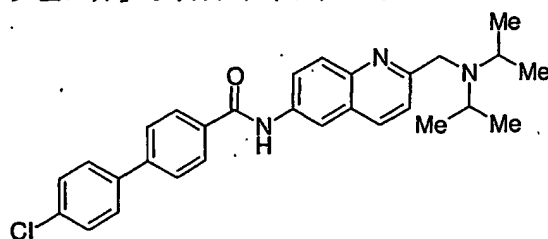
- 5 参考例 11 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.04 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.27-1.80 (6H, m), 2.52-2.70 (2H, m), 4.03 (2H, s), 7.23-7.40 (2H, m), 7.46-7.60 (3H, m), 7.68 (1H, dd, J = 2.1 and 9.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.93-8.05 (3H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.16 (1H, br), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz).

融点: 162-164 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 91

- 15 4'-クロロ-N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



参考例 10 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.06 (12H, d, J = 6.6 Hz), 2.96-3.19 (2H, m), 3.94 (2H, s), 7.45 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.63-7.73 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94-8.19 (5H, m), 8.46 (1H, d, J =

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

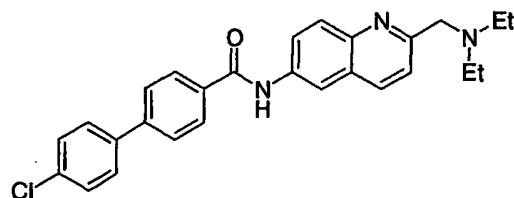
158

2.2 Hz).

融点: 201-202 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 9 2

- 4'-クロロ-N-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



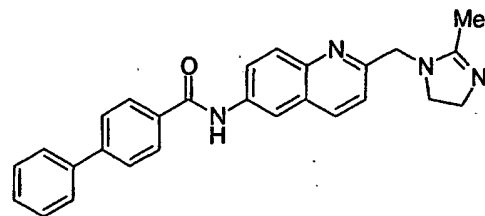
参考例 1 2 で得た 2-(ジエチルアミノメチル)-6-キノリンアミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.09 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.64 (4H, q, J = 7.2 Hz), 3.89 (2H, s), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62-7.78 (4H, m), 7.94-8.19 (5H, m), 8.47 (1H, d, J = 2.2 Hz).

融点: 196-198 °C (dec.), (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例 9 3

- N-[2-[(2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



- 参考例 7 で得られた 2-(クロロメチル)-6-キノリニルアミン 2 塩酸塩を用いて、参考例 8 および実施例 2 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.20 (3H, s), 3.36-3.96 (4H, m), 4.70 (2H, s), 7.34-7.56 (5H, m), 7.58-7.82 (3H, m), 7.91-8.26 (5H, m), 8.61 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.40 (1H, br).

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

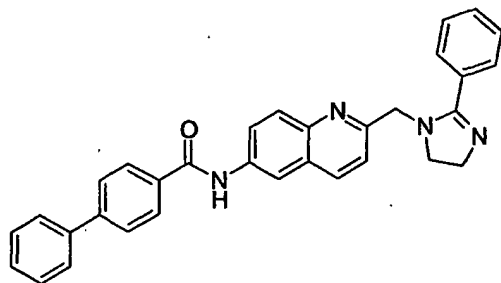
159

FAB(pos): 421 [MH]⁺

融点: 212-220 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 9 4

5 N-[2-[(2-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



参考例 7 で得られた 2-(クロロメチル)-6-キノリニルアミン 2 塩酸塩を用いて、参考例 8 および実施例 2 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

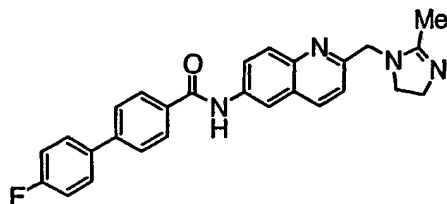
10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.54 (2H, t, J = 9.8 Hz), 3.98 (2H, t, J = 9.8 Hz), 4.59 (2H, s), 7.30-7.80 (15H, m), 8.01 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.39 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 1.8 Hz).

FAB(pos): 483 [MH]⁺

融点: 212-216 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

15 実施例 9 5

4'-フルオロ-N-[2-[2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



20 参考例 7 で得られた 2-(クロロメチル)-6-キノリニルアミン 2 塩酸塩を用いて、参考例 8 および実施例 2 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を淡褐色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.99 (3H, s), 3.3 (2H, br m), 3.5 (2H, br m), 4.58 (2H,

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

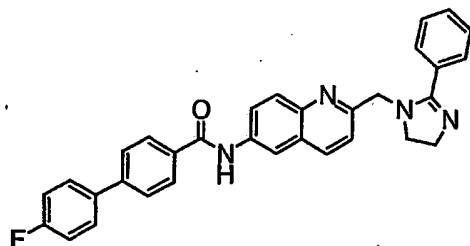
160

s), 7.3-7.5 (3H, br m), 7.8-8.1 (9H, br m), 8.35 (1H, br d), 8.56 (1H, br s).

融点: 240-242 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 9 6

- 5 4'-フルオロ-N-[2-[2-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル]メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



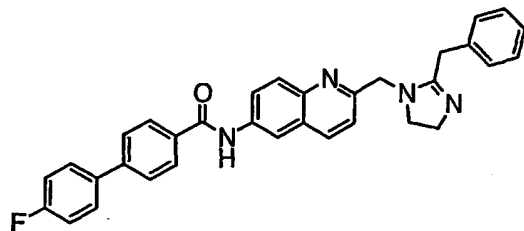
- 10 参考例 7 で得られた 2-(クロロメチル)-6-キノリニルアミン 2 塩酸塩を用いて、参考例 8 および実施例 2 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を淡褐色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.45 (2H, t, J=10.0Hz), 3.82 (2H, t, J=10.0Hz), 4.50 (2H, s), 7.31-7.66 (8H, m), 7.80-8.15 (9H, m), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.57 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 209-210°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

- 15 実施例 9 7

N-[2-[2-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル]メチル]-6-キノリニル]-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



- 20 参考例 7 で得られた 2-(クロロメチル)-6-キノリニルアミン 2 塩酸塩を用いて、参考例 8 および実施例 2 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を淡褐色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.22 (2H, t, J=9.8Hz), 3.60 (2H, t, J=9.8Hz), 3.75 (2H,

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

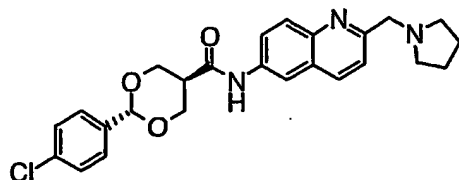
161

s), 4.52 (2H, s), 7.17–7.40 (8H, m), 7.80–8.14 (9H, m), 8.25 (1H, d, J=8.4Hz), 8.54 (1H, d, J=1.8Hz).

融点: 200–202°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 98

- 5 トランス-2-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-1,3-ジオキサン-5-カルボキシアミド



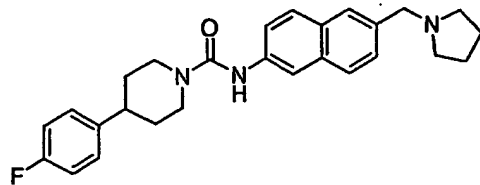
- 10 参考例 9 で得た 2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニルアミンと参考例 14 で得た 2-(4-クロロフェニル)-5-カルボキシ-1,3-ジオキサンを用いて、実施例 54 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.82 (4H, m), 2.62 (4H, m), 3.10 (1H, m), 3.94 (2H, s), 4.27 (2H, t like), 4.46 (2H, dd like), 5.57 (1H, s), 7.35–7.62 (7H, m), 8.06 (2H, t, J=12.6Hz), 8.29 (1H, d, J=2.7Hz).

- 15 融点: 244–246°C

実施例 99

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド



- 20 参考例 18 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.57 (2H, m), 1.69 (4H, m), 1.80 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.77 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.68 (2H, s), 4.32 (2H, m), 7.13 (2H,

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

162

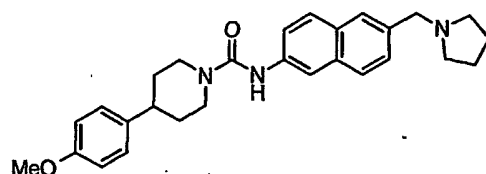
m), 7.34 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.66-7.76 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.71 (1H, s).

FAB(pos): 432 $[M+H]^+$

融点: 209-211 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

5 実施例 100

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-
ピペリジンカルボキサミド



10 参考例 18 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用い
て、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末とし
て得た。

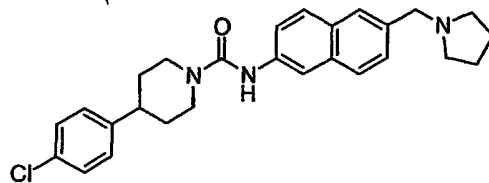
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.95 (8H, m), 2.55 (4H, m), 2.70 (1H, m), 3.02 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.26 (2H, m), 6.56 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.38 (2H, m), 7.69-7.76 (3H, m), 7.92 (1H, m).

FAB(pos): 444 $[M+H]^+$

融点: 194-196 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 101

20 4-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-
ピペリジンカルボキサミド



参考例 18 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用い
て、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末とし
て得た。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

163

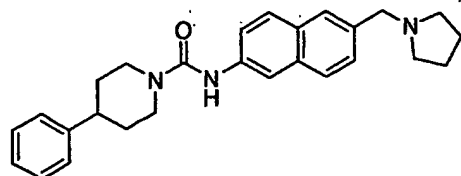
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.55 (2H, m), 1.68 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.43 (4H, m), 2.76 (1H, m), 2.88 (2H, m), 3.65 (2H, s), 4.30 (2H, m), 7.33 (5H, m), 7.57 (1H, m), 7.64-7.74 (3H, m), 7.98 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.69 (1H, s).

5 FAB(pos): 432 [M+H]⁺

融点: 209-211 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 102

4-フェニル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド



10

参考例 18 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60 (2H, m), 1.70 (4H, m), 1.82 (2H, m), 2.46 (4H, m), 2.76 (1H, m), 2.91 (2H, m), 3.68 (2H, s), 4.32 (2H, m), 7.18-7.34 (5H, m), 7.39 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.69-7.76 (3H, m), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.71 (1H, s).

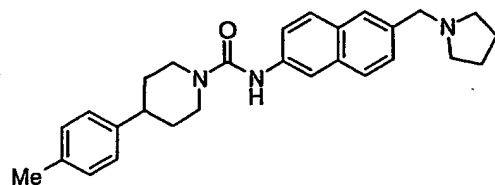
15

FAB(pos): 414 [M+H]⁺

融点: 193-195 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

20 実施例 103

4-メチルフェニル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド



参考例 18 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用い

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

164

て、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

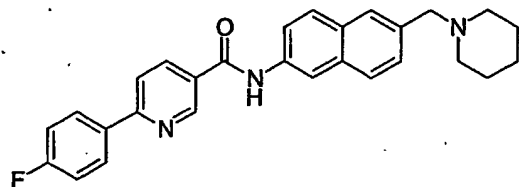
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.55 (2H, m), 1.70 (4H, m), 1.80 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.46 (4H, m), 2.71 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.68 (2H, s), 4.31 (2H, m), 7.12 (4H, m), 7.39 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.66-7.76 (3H, m), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.70 (1H, s).

FAB(pos): 428 [M+H]⁺

融点: 210-212 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 104

6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド



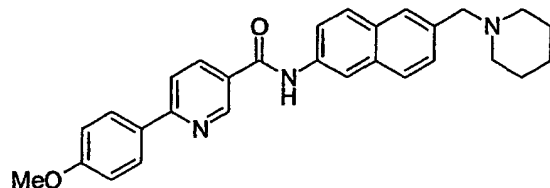
参考例 15 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 54 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.41 (2H, m), 1.51 (4H, m), 2.36 (4H, brs), 3.56 (2H, s), 7.38 (2H, dd, J=8.3 and 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=8.3Hz), 7.73 (1H, s), 7.83 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=9.0Hz), 8.18 (1H, d, J=8.3Hz), 8.27 (2H, m), 8.44 (2H, m), 9.24 (1H, m), 10.64 (1H, brs).

融点: 218-219 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 105

6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド



WO 01/82925

PCT/JP01/03614

165

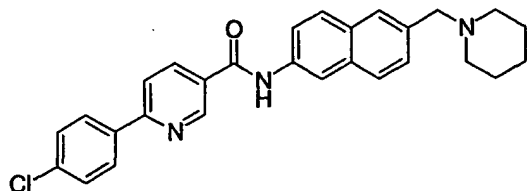
参考例 15 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 54 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.40 (2H, m), 1.51 (4H, m), 2.37 (4H, brs), 3.57 (2H, s), 3.84 (3H, s), 7.09 (2H, d, J=8.3Hz), 7.46 (1H, d, J=8.1Hz), 7.73 (1H, s), 7.81 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=9.0Hz), 8.10 (1H, d, J=8.1Hz), 8.17 (2H, d, J=8.3Hz), 8.39 (1H, d, J=8.3Hz), 8.43 (1H, s), 9.2 (1H, brs).

融点: 263-264 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 106

6-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド



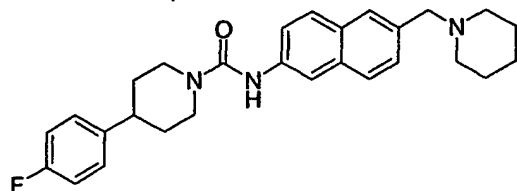
参考例 15 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 54 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.41 (2H, m), 1.51 (4H, m), 2.36 (4H, brs), 3.56 (2H, s), 7.38 (2H, dd, J=8.3 and 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=8.3Hz), 7.73 (1H, s), 7.83 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=9.0Hz), 8.18 (1H, d, J=8.3Hz), 8.27 (2H, m), 8.44 (2H, m), 9.24 (1H, m), 10.64 (1H, brs).

融点: 228-229 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-アセトン)

実施例 107

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド



WO 01/82925

PCT/JP01/03614

166

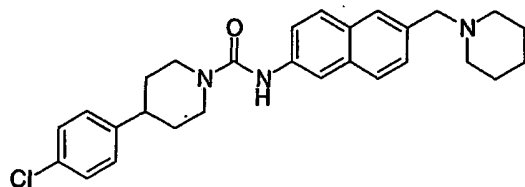
参考例 15 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.40 (2H, m), 1.48-1.61 (6H, m), 1.80 (2H, d, J=12.0Hz),
 5 2.34 (4H, brs), 2.77 (1H, m), 2.90 (2H, dd, J=12.0 and 12.2Hz), 3.52 (2H, s), 4.32 (2H, d, J=13.2Hz), 7.12 (2H, t, J=8.5Hz), 7.30 (1H, d, J=5.9Hz), 7.32 (1H, d, J=5.6Hz), 7.38 (1H, d, J=8.3Hz), 7.62 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.3Hz), 7.74 (1H, d, J=8.8Hz), 8.00 (1H, s), 8.71 (1H, brs).

融点: 209-211 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

10 実施例 108

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド



参考例 15 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.39 (2H, m), 1.48-1.61 (6H, m), 1.81 (2H, m), 2.35 (4H, brs), 2.78 (1H, m), 2.90 (2H, dd, J=11.5 and 12.7Hz), 3.52 (2H, s), 4.32 (2H, d, J=13.7Hz), 7.30-7.39 (5H, m), 7.59-7.75 (4H, m), 8.01 (1H, s),
 20 8.71 (1H, brs).

融点: 231-232 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

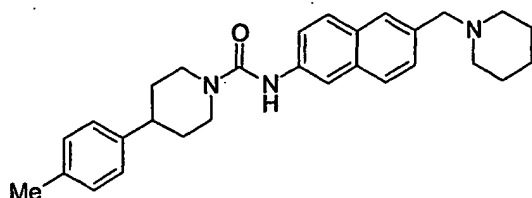
実施例 109

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

167

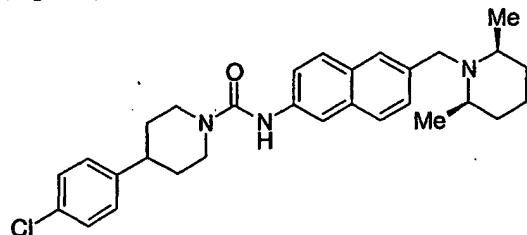


参考例 1 5 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 3 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.40 (2H, m), 1.48–1.61 (6H, m), 1.80 (2H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 2.26 (3H, s), 2.34 (4H, brs), 2.71 (1H, m), 2.89 (2H, dd, $J=12.4$ and 11.5Hz), 3.52 (2H, s), 4.31 (2H, d, $J=12.9\text{Hz}$), 7.10–7.16 (4H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.70 (1H, brs).

- 10 融点: 227–228 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)
実施例 1 1 0

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド



- 15 参考例 1 7 で得た 6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 3 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.98 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.28 (3H, m), 1.58 (3H, m), 1.81 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.31 (2H, m), 20 7.33 (4H, m), 7.43 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.98 (1H, brs), 8.68 (1H, brs).

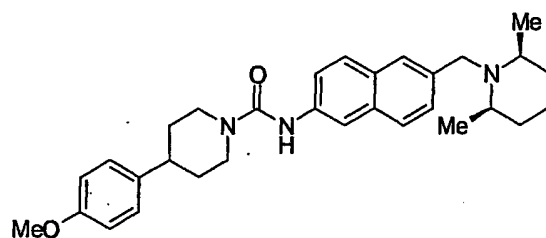
融点: 199–200 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)
実施例 1 1 1

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

168

N-[6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチル]ピペリ
ジン-4-(4-メトキシフェニル)-1-カルボキサミド



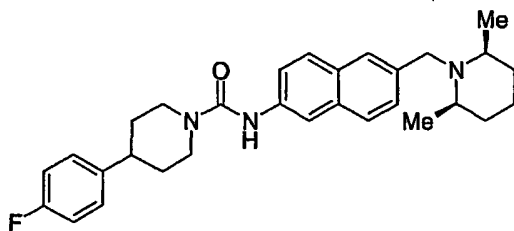
参考例 17 で得た 6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]ナフタ
5 レン-2-アミンを用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化
合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.98 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.27 (3H, m), 1.57 (3H, m),
1.78 (2H, m), 2.69 (1H, m), 2.89 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.82 (2H, s),
4.31 (2H, m), 6.86 (2H, d, J=8.5Hz), 7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 7.43 (1H,
10 d, J=8.5Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8Hz), 7.65 (1H, d, J=8.5Hz), 7.72 (2H, m),
7.98 (1H, brs), 8.67 (1H, brs).

融点: 170-171 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 112

N-[6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチル]ピペリ
15 ジン-4-(4-フルオロフェニル)-1-カルボキサミド



参考例 17 で得た 6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]ナフタ
レン-2-アミンを用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化
合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.98 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.28 (3H, m), 1.58 (3H, m),
1.81 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.31 (2H, m),
7.33 (4H, m), 7.43 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.98 (1H, brs),

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

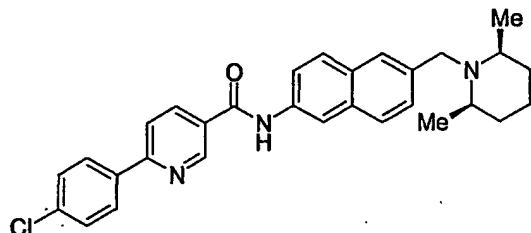
169

8.68 (1H, brs).

融点: 219-222 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 1 3

5 6-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチル]ニコチンアミド



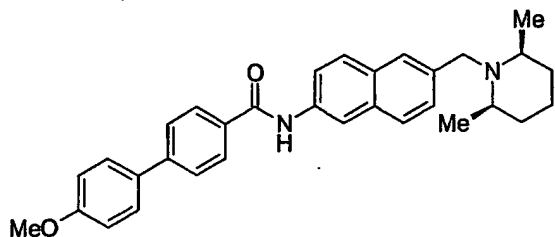
参考例 1 7 で得た 6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.99 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.29 (3H, m), 1.58 (3H, m), 3.85 (2H, s), 7.52 (1H, d, J=8.3Hz), 7.61 (2H, d, J=8.3Hz), 7.79 (2H, d, J=8.5Hz), 7.87 (2H, m), 8.20 (1H, m), 8.24 (2H, d, J=8.5Hz), 8.42 (1H, brs), 8.46 (1H, dd, J=2.2 and 8.3Hz), 9.25 (1H, d, J=2.0Hz), 10.63 (1H, brs).

15 融点: 229-230 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 1 4

N-[6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチル]-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 参考例 1 7 で得た 6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

WO 01/82925

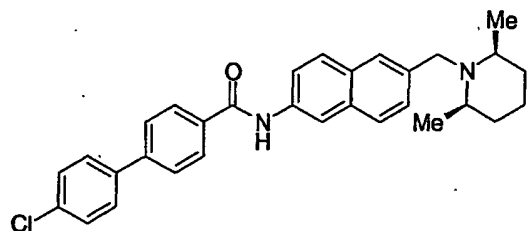
PCT/JP01/03614

170

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.99 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.29 (3H, m), 1.58 (3H, m), 3.82 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.07 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82 (6H, m), 8.08 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.42 (1H, brs), 10.41 (1H, brs).

- 5 融点: 199–200 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)
実施例 115

4'-クロロ-N-[6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

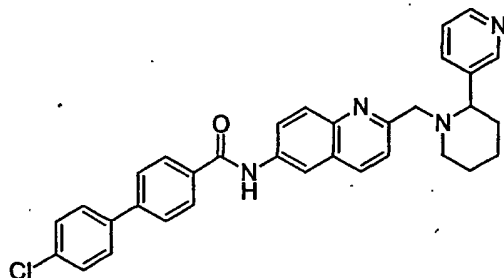


- 10 参考例 17 で得た 6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 54 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.99 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.29 (3H, m), 1.58 (3H, m), 3.85 (2H, s), 7.51 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82 (8H, m), 8.12 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.43 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

- 15 融点: 220–222 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)
実施例 116

4'-クロロ-N-[2-[[2-(3-ピリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20

参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル]

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

171

ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例23と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

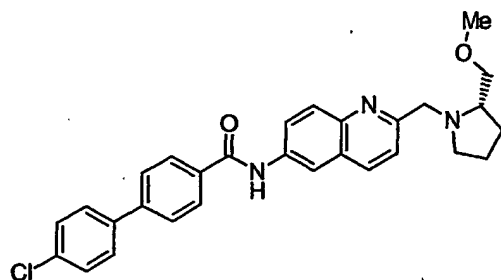
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.63-1.75 (6H, m), 2.16 (1H, m), 2.87 (1H, m), 3.27 (2H, m), 3.73 (2H, m), 7.40 (1H, m), 7.59 (3H, m), 7.82-8.00 (7H, m),
5 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.47-8.54 (2H, m), 8.69 (1H, s).

FAB(pos): 533[M+H]⁺

融点: 124-126 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

10 実施例117

4'-クロロ-N-[2-[[[2S]-2-(メトキシメチル)ピロリジニル]メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例8で得られた4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル]

15 ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例23と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.68 (3H, m), 1.95 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.84 (2H, m), 3.25-3.44 (5H, m), 3.64-3.71 (1H, m), 4.28-4.35 (1H, m), 7.59 (3H, m), 7.82-8.08 (6H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.4
20 Hz), 8.53 (1H, s), 10.62 (1H, s).

FAB(pos): 486[M+H]⁺

融点: 172-174 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

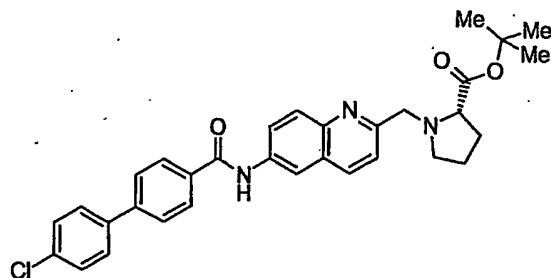
実施例118

tert-ブチル (2S)-1-[[[6-[[[4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボ
25 ニル]アミノ]-2-キノリニル]メチル]-2-ピロリジンカルボキシレート

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

172



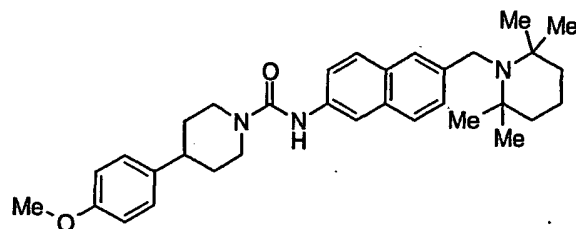
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.38 (9H, s), 1.80 (3H, m), 2.05 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.82-4.17 (2H, m), 7.62 (3H, m), 7.82-8.08 (6H, m), 8.14 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.53 (1H, s), 10.63 (1H, s).

FAB(pos): 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 10 融点: 163-166 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)
実施例 1 1 9

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド



- 15 参考例 1 9 で得た 6-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 3 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.00 (12H, s), 1.53-1.81 (10H, m), 2.71 (1H, m), 2.88 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.30 (2H, m), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.52-7.79 (5H, m), 7.97 (1H, s), 8.66 (1H, s).
- 20

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

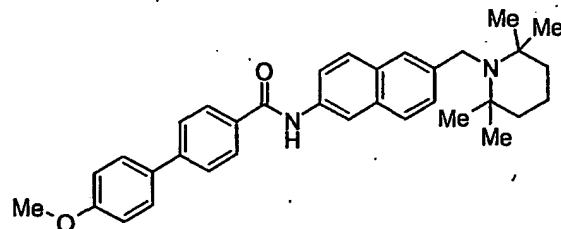
173

FAB(pos): 514[M+H]⁺

融点: 164-166 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 2 0

4'-メトキシ-N-[6-[(2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-
5 ナフチル][1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 1 9 で得た 6-[(2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-
ナフタレンアミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことによ
り、表題化合物を無色粉末として得た。

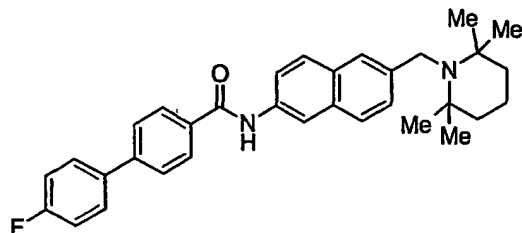
10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.01 (12H, s), 1.55 (6H, m), 3.82 (3H, s), 3.93 (2H,
s), 7.06 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.71-7.87 (8H,
m), 8.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.41 (1H, s), 10.40 (1H, s).

FAB(pos): 507[M+H]⁺

融点: 212-214 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

15 実施例 1 2 1

4'-フルオロ-N-[6-[(2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-
ナフチル][1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 1 9 で得た 6-[(2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-
20 ナフタレンアミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことによ
り、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.01 (12H, s), 1.54 (6H, m), 3.93 (2H, s), 7.35 (2H,

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

174

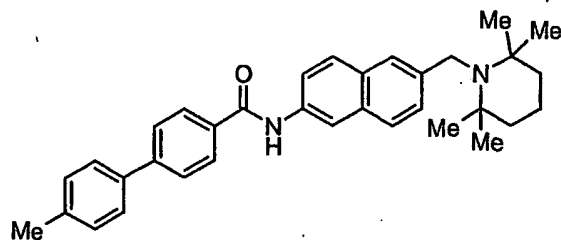
m), 7.74–7.87 (8H, m), 8.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.41 (1H, s), 10.43 (1H, s).

FAB(pos): 495 $[M+H]^+$

融点: 238–241 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)

5 実施例 1 2 2

4'-メチル-N-[6-[(2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチル][1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



10 参考例 1 9 で得た 6-[(2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

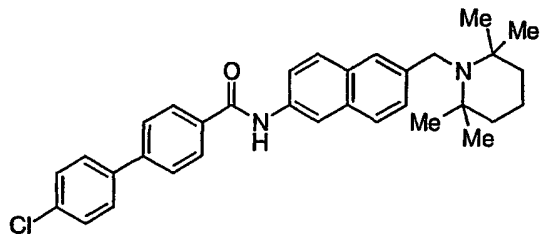
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.01 (12H, s), 1.55 (6H, m), 2.37 (3H, s), 3.93 (2H, s), 7.32 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.66–7.87 (8H, m), 8.10 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.41 (1H, s), 10.41 (1H, s).

15 FAB(pos): 491 $[M+H]^+$

融点: 235–237 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 2 3

4'-クロロ-N-[6-[(2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチル][1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20

参考例 1 9 で得た 6-[(2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことによ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

175

り、表題化合物を無色粉末として得た。

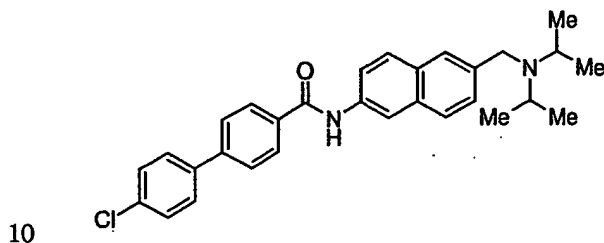
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.01 (12H, s), 1.54 (6H, m), 3.93 (2H, s), 7.57 (3H, m), 7.74–7.89 (8H, m), 8.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.41 (1H, s), 10.45 (1H, s).

5 FAB(pos): 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 244–246 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 2 4

4'-クロロ-N-[6-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 2 0 で得られた N-[6-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-2-ナフチル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

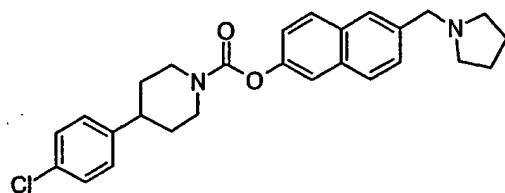
15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.03 (12H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.01 (2H, m), 3.75 (2H, s), 7.52 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.76–7.89 (8H, m), 8.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.43 (1H, s), 10.47 (1H, s).

FAB(pos): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 246–250 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 2 5

20 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル 4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジンカルボキシレート



参考例 2 2 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフトール 臭化水素酸塩

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

176

を用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

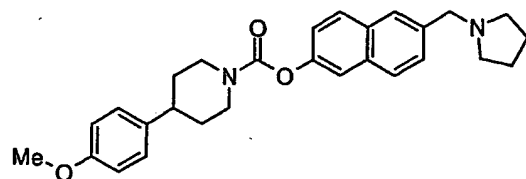
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68–1.83 (6H, m), 1.90–1.95 (2H, m), 2.55 (4H, m), 2.74 (1H, m), 2.97–3.12 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.49 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.26–7.33 (3H, m), 7.49 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.73–7.76 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 9.3$ Hz).

FAB(pos): 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 121–123 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)

実施例 126

10 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル 4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキシレート



15 参考例 22 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフトール 臭化水素酸塩を用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

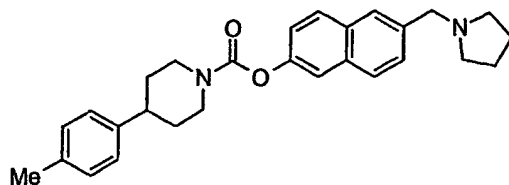
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.71–1.80 (8H, m), 2.50 (4H, m), 2.75 (1H, m), 2.99–3.15 (2H, m), 3.72 (5H, s-like), 4.14–4.32 (2H, m), 6.88 (2H, m), 7.20–7.33 (3H, m), 7.50 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.82–7.93 (3H, m).

FAB(pos): 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 融点: 127–129 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)

実施例 127

6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル 4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキシレート



WO 01/82925

PCT/JP01/03614

177

参考例 22 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフトール 臭化水素酸塩を用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

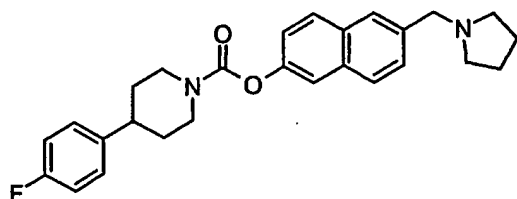
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.72-2.00 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.51 (4H, m),
5 2.68-3.15 (3H, m), 3.54 (2H, s), 4.30 (2H, m), 7.15-8.01 (10H, m).

FAB(pos): 429 [M+H]⁺

融点: 238-240 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 128

6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル 4-(4-フルオロフェニル)-1-ピ
10 リジンカルボキシレート



参考例 22 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフトール 臭化水素酸塩を用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

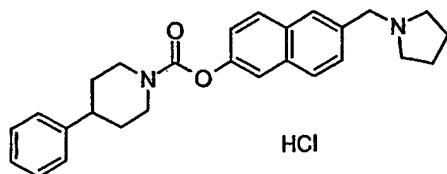
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.73-1.91 (8H, m), 2.51 (4H, m), 2.71-3.15 (3H, m),
15 3.76 (2H, s), 4.23 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.35 (3H, m), 7.52 (1H, m),
7.66 (1H, m), 7.90 (3H, m).

FAB(pos): 433 [M+H]⁺

融点: 106-108 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

20 実施例 129

6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル 4-フェニル-1-ピペリジンカルボ
キシレート 塩酸塩



参考例 22 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフトール 臭化水素酸塩

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

178

を用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

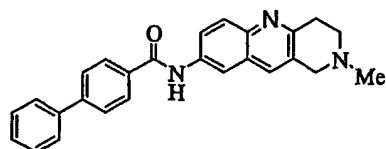
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.69 (2H, m), 1.90 (4H, m), 2.00 (2H, m), 2.82 (1H, m), 3.12 (2H, m), 3.22 (4H, m), 4.21-4.49 (4H, m), 7.16-7.44 (5H, m),
5 7.75 (3H, m), 7.93-8.12 (3H, m), 10.69 (1H, br).

FAB(pos): 415 [M+H]⁺

融点: 213-215 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 130

N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-8-イル)
10 ル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



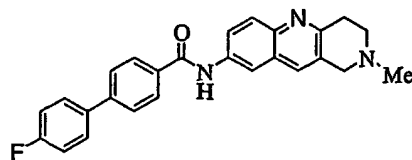
参考例 23 で得た 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-8-アミンを用いて、実施例 54 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.42 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.53 (3H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (3H, m), 8.00 (2H, m),
15 8.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.56 (1H, s).

融点: 236-238 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 131

4'-フルオロ-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-8-イル)
20 ル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 23 で得た 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-8-アミンを用いて、実施例 54 の 3) と同様の操作を行うことにより、
25 表題化合物を無色粉末として得た。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

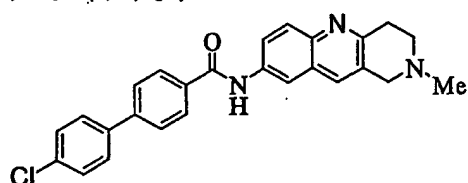
179

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.42 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.88 (5H, m), 7.99 (2H, m), 8.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.56 (1H, s).

融点: 230-232 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

5 実施例 1 3 2

4'-クロロ-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-8-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



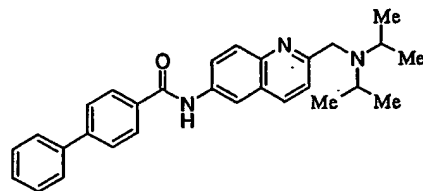
10 参考例 2 3 で得た 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-8-アミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.42 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.58 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.80-7.99 (7H, m), 8.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.57 (1H, s).

15 融点: 238-240 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 3 3

N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 参考例 1 0 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.03 (12H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.02 (2H, m), 3.86 (2H, s), 7.43-7.56 (3H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67-8.05 (6H, m), 8.12

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

180

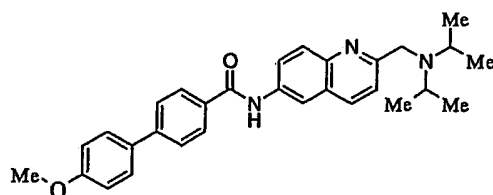
(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.58 (1H, s).

FAB(pos) 438[M+H]⁺

融点: 208-209 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

5 実施例 134

N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]-4'-メトキシ
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 10 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]
アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表
題化合物を無色粉末として得た。

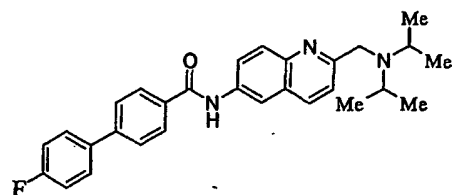
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.02 (12H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.02 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.07 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.72 (3H, m), 7.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.96 (2H, m), 8.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.50 (1H, s), 10.55 (1H, s).

FAB(pos) 468[M+H]⁺

融点: 223-225 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 135

N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]-4'-フルオロ
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 10 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]
アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

181

題化合物を無色粉末として得た。

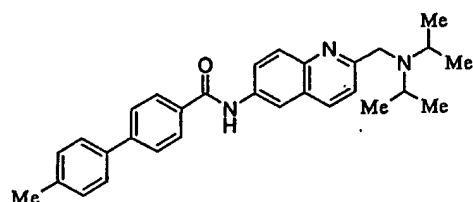
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.02 (12H, d, J = 6.6 Hz), 3.02 (2H, m), 3.86 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80-7.88 (4H, m), 7.96 (2H, m), 8.11 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.58 (1H, s).

FAB(pos) 456 [M+H]⁺

融点: 207-209 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 136

N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]-4'-メチル[1,1'-
10 ピフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 10 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.02 (12H, d, J = 6.6 Hz), 2.37 (3H, s), 3.02 (2H, m), 3.85 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (3H, m), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (2H, m), 8.10 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.56 (1H, s).

FAB(pos) 452 [M+H]⁺

20 融点: 225-227 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

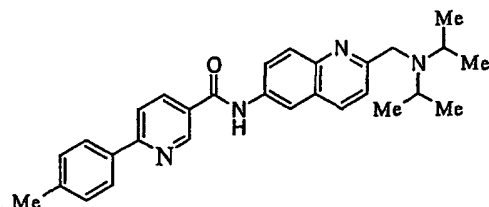
実施例 137

N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]-6-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

182



参考例 10 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

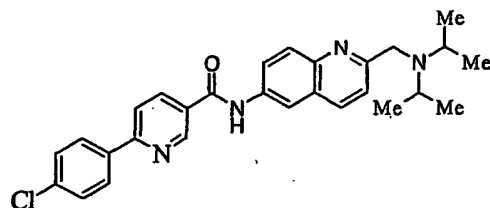
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.02 (12H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.39 (3H, s), 3.02 (2H, m), 3.86 (2H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.97 (2H, m), 8.13 (3H, m), 8.27 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.42 (1H, m), 8.50 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.22 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.70 (1H, s).

FAB(pos) 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 10 融点: 211-213 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 138

6-(4-クロロフェニル)-N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]ニコチンアミド



- 15 参考例 10 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.02 (12H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.02 (2H, m), 3.86 (2H, s), 7.61 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.93 (2H, m), 8.23 (4H, m),
20 8.48 (2H, m), 9.25 (1H, m), 10.74 (1H, s).

FAB(pos) 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 201-203 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

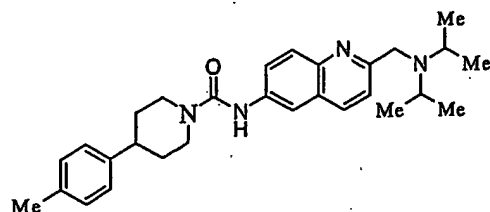
実施例 139

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

183

N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド



参考例 10 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]
アセトアミドを用いて、実施例 54 の 2) および実施例 38 と同様の操作を
順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

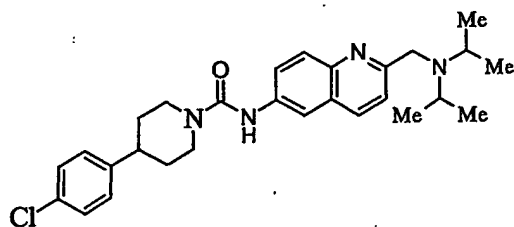
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.02 (12H, d, J = 6.9 Hz), 1.60-1.77 (4H, m), 2.26
(3H, s), 2.85-3.03 (5H, m), 3.82 (2H, s), 4.43 (2H, m), 7.12 (4H, m),
7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (2H, s-like), 8.05 (1H, s), 8.12 (1H, d,
J = 8.8 Hz), 8.81 (1H, s).

FAB(pos) 459[M+H]⁺

融点: 184-186 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 140

4-(4-クロロフェニル)-N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリ
ニル]-1-ピペリジンカルボキサミド



参考例 10 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]
アセトアミドを用いて、実施例 54 の 2) および実施例 38 と同様の操作を
順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.01 (12H, d, J = 6.3 Hz), 1.59 (2H, m), 1.81 (2H,
s), 2.78-3.00 (5H, m), 3.82 (2H, s), 4.32 (2H, m), 7.32 (4H, m), 7.62
(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (2H, s-like), 8.05 (1H, s), 8.12 (1H, d, J =
9.0 Hz), 8.81 (1H, s).

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

184

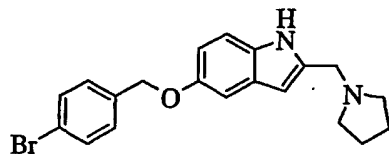
FAB(pos) 479 [M+H]⁺

融点: 201-203 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 141

5-[4-プロモベンジル]オキシ]-2-(1-ピロリジニルメチル)-1H-インドール

5



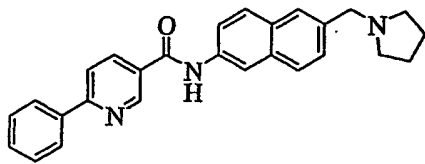
参考例 24 で得られたエチル[5-[4-プロモベンジル]オキシ]-1H-インドール-2-イル]メタノール (100mg, 0.301mmol) とトリエチルアミン (0.050ml, 0.361mmol) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液に 0°C でメタンスルホニルクロ
 10 リド (0.0256ml, 0.331mmol) を加え、15 分間攪拌した。反応液にピロリジン (0.3ml) を加え、1 時間攪拌した後、1 規定塩酸を加えジエチルエーテルで洗淨した。水層に炭酸カリウムを加え塩基性にした後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル)
 15 により精製して、イソプロピルエーテルにより粉末化して、表題化合物 (1.8mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.83 (4H, m), 2.62 (4H, m), 3.80 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.27 (1H, s), 6.85 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.95 (1H, s).

20

実施例 142

6-フェニル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド



参考例 18 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用い
 25 て、実施例 54 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

185

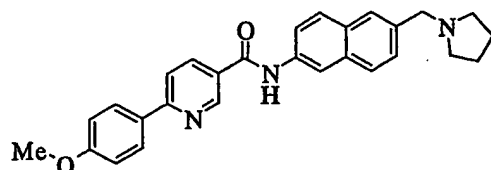
末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.75 (2H, s), 7.47-7.59 (4H, m), 7.77-7.92 (4H, m), 8.20 (3H, m), 8.44 (2H, m), 9.25 (1H, m), 10.63 (1H, s).

5 融点: 212-214 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 4 3

6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド



10 参考例 1 8 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.85 (3H, s), 7.09 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 7.76-7.91 (4H, m), 8.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.18 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.38-8.44 (2H, m), 9.20 (1H, m), 10.59 (1H, s).

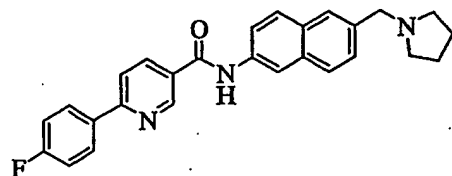
15

融点: 261-263 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 4 4

6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコ

20 チンアミド



参考例 1 8 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

WO 01/82925

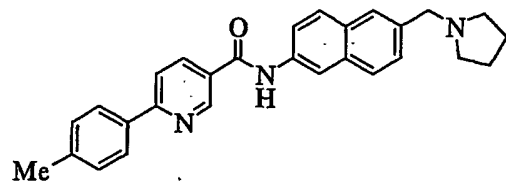
PCT/JP01/03614

186

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.71 (4H, m), 2.47 (4H, m), 3.72 (2H, s), 7.41 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.76–7.91 (4H, m), 8.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.28 (2H, m), 8.45 (2H, m), 9.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.63 (1H, s).

- 5 融点: 238–240 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)
実施例 1 4 5

6-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド

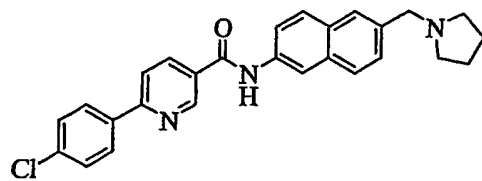


- 10 参考例 1 8 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.71 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.47 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.35 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz), 7.74–7.89 (4H, m), 8.12 (3H, m), 8.44 (2H, m), 9.23 (1H, m), 10.62 (1H, br).

- 15 融点: 260–262 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)
実施例 1 4 6

6-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド



- 20 参考例 1 8 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.71 (4H, m), 2.47 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.47 (1H,

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

187

dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.76-7.88 (4H, m), 8.23 (3H, m), 8.45 (2H, m), 9.24 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 10.68 (1H, br).

融点: 270-274 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

5 製剤例 1

	(1) 実施例 1 で得られた化合物	50 mg
	(2) ラクトース	34 mg
	(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
	(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
10	(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
	(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg
	計	120 mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

15

参考例 1-1 ラット脳由来 cDNA を用いた PCR 法によるラット SLC-1 受容体 cDNA の増幅

ラット脳由来 poly (A) ⁺RNA (クローンテック社) を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラ RNA PCR ver. 2 キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号: 1 および 2 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅を行なった。合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA 鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.25 mM dNTPs、pfu (ストラタジーン社) DNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファで、総反応量は 50 μ l とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94°C・60 秒の加熱の後、94°C・60 秒、

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

188

60℃・30 秒、72℃・150 秒のサイクルを 35 回繰り返し、最後に 72℃で 10 分間反応させた。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマ이드染色によって行なった。

参考例 1-2 PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび
5 挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1-1 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分をカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって DNA を回収した。PCR-Script™ Amp SK(+)クローニングキット (ストラタジーン社)
10 の処方に従い、回収した DNA をプラスミドベクター pCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) XL-1 Blue (ストラタジーン) に導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよび X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体 *E. coli*
15 XL-1 Blue/ラット SLC-1 を得た。個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晚培養し、QIAprep8 mini prep (キアゲン社) を用いてプラスミド DNA を調製した。調製した DNA の一部を用いて制限酵素 Sal I および Spe I による切断を行ない、挿入されている受容体 cDNA 断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応は DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パー
20 キンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた 3 クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラット SLC-1 タンパク質 (配列番号: 3) をコードする cDNA 配列 (Lakaye, B. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) の 5' 側に Sal I 認識配列が付加し、3' 側に Spe I 認識配列が付加
25 した遺伝子配列と一致することを確認した (配列番号: 4)。

参考例 1-3 ラット SLC-1 発現 CHO 細胞の作製

参考例 1-2 で配列が確認されたラット脳由来の SLC-1 の全長アミノ酸配列をコードし、5' 側に Sal I 認識配列が付加し、また 3' 側に Spe I 認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された *E.*

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

189

coli のクローンより Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてプラスミドを調製し、制限酵素 Sal I および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKK0-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994) 記載の pAKK01.11H と同一のベクタープラスミド) に加え、T4 ライゲース (宝酒造) を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKK0- SLC-1 を構築した。

- 10 pAKK0- SLC-1 で形質転換した E. coli DH5 (トーヨーボー) を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いて pAKK0- SLC-1 のプラスミド DNA を調製した。これを CellPfect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い添付のプロトコルに従って CHO dhfr 細胞に導入した。10 μ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に 5×10^5 または 1×10^6 15 個の CHO dhfr 細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。10% ウシ胎児血清を含む MEM α 培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10% 透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくる SLC-1 発現 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンを選択した。
- 参考例 1-4 全長ラット SLC-1 レセプター蛋白質 mRNA の発現量の高い CHO/ SLC-1 細胞株の選択

- 20 参考例 1-3 で樹立された CHO/ SLC-1 株 56 クローン的全長ラット SLC-1 レセプター蛋白質 mRNA の発現量を Cytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1 株の各クローンを Cytostar T Plate の各 well に 2.5×10^4 個ずつ播種して 24 時間培養した後、10% ホルマリンによって細胞を固定した。各 25 well に 0.25% Triton X-100 を添加して細胞の透過性をあげた後、 35 S ラベルした配列番号: 5 の riboprobe を加えてハイブリダイズさせた。20 mg/ml の RNaseA を各 well に加えて遊離の riboprobe を消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobe の放射活性を Topcounter で測定した。

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

190

放射活性の高い株が mRNA 発現量が高い。mRNA 発現量の高い 3 クローンの中から、特にクローン番号 44 を主に用いた。

参考例 1-5 ヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来 cDNA library (SUPERScript™ cDNA Library; GIBCOBRL 社)

- 5 を、Genetrappor cDNA positive selection system (GIBCOBRL 社)のマニュアルに従って、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNA に nick を入れた後、エシエリヒア コリ エキソヌクレアーゼ III で消化することにより、1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library を調製した。

- 10 Kolakowski Jr.ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号: 6 の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092 の 1434-1451 に相当) の 3' 末端に biotin-14-dCTP を Terminal Deoxynucleotidyl Transferase を用いて付加し、biotin 化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

- 15 1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library 4 μ g を 95℃ で 1 分保温した後、氷上で急冷し、biotin 化オリゴヌクレオチド 20 ng を加え、37℃ で 1 時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL 社)を用いて、biotin 化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした 1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA を単離し、Kolakowski Jr.らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) に基づいて作製した配列番号: 7 の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092 の 1011-1028 に相当) 50ng をプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2 本鎖プラスミドとした。

- 25 参考例 1-6 単離したヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの塩基配列の決定

参考例 1-5 で得られたプラスミドを ELECTROMAX™ DH10B™ Cells にエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリン及び X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体 E. coli.

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

191

DH10B/hSLC-1 を得た。個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミド DNA を精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて

5 5 解読した。その結果、配列番号：8 に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列 (配列番号：9) は、Lakaye らの報告 (Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220) において、ヒト SLC-1 の配列を含むヒト染色体 DNA 配列 (accession number:Z86090) をもとにしてラット SLC-1 から類推された配列として推定さ

10 10 れていたヒト SLC-1 アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに 69 及び 64 アミノ酸上流に開始コドンである ATG が mRNA 上で存在することを示している。この配列をコードする DNA を含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 を I F O および N I B H に寄託した。

参考例 1-7 ヒト胎児脳由来 cDNA を用いた PCR 法によるヒト SLC-1cDNA の

15 15 増幅

ジーントラップ法によりクローニングされたヒト SLC-1 DNA 配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号：10 および 11 の合成 DNA プライマーと配列番号：12 および 13 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅 DNA をヒト SLC-1 (S) と、後者の増幅 DNA をヒト SLC-1 (L) と命名した。合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒト SLC-1 (S) 増幅の反応液の組成は、ヒト

20 25 SLC-1 DNA 配列を含むプラスミド鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50 μ l とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94℃・60 秒の加熱の後、94℃・60 秒、57℃・60 秒、72℃・150 秒のサイクルを 25 回繰り返し、最後に 72℃・10 分

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

192

保温した。また、ヒト SLC-1 (L) 増幅の反応液の組成は、ヒト SLC-1 DNA 配列を含むプラスミド鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50 μ l とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60 秒の加熱の後、94℃・60 秒、60℃・60 秒、72℃・3 分のサイクルを 25 回繰り返す、最後に 72℃・10 分保温した。増幅産物の確認は、0.8% アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

参考例 1-8 PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1-7 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 % の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって DNA を回収した。PCR-Script™ Amp SK (†) クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収した DNA をプラスミドベクター pCR-Script Amp SK (†) へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 α competent cell（トーヨーボイ）に導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよび X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒト SLC-1 (S) の形質転換体 *E. coli* DH5 α /hSLC-1 (S) とヒト SLC-1 (L) の形質転換体 *E. coli* DH5 α /hSLC-1 (L) を得た。個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミド DNA を調製した。調製した DNA の一部を用いて制限酵素 Sal I および Spe I による切断を行ない、挿入されている受容体 cDNA 断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応は DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒト SLC-1 遺伝子を鋳型として配列番号：10 および 11 の合成 DNA プライマーで増幅されるべき DNA 配列（配列番号：14）およびヒト SLC-1 遺伝子を鋳型として配列番号：12 および 13

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

193

の合成 DNA プライマーで増幅されるべき DNA 配列（配列番号：15）にそれぞれ一致した。

参考例 1-9 ヒト SLC-1(S) 発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1(L) 発現 CHO 細胞の作製

- 5 参考例 1-8 で配列が確認されたヒト SLC-1(S) と、ヒト SLC-1(L) が導入されたプラスミドによって形質転換された *E. coli* のクローンより Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素 Sal I および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。
- 10 このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKKO-111H（Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994) 記載の pAKKO1.11H と同一のベクタープラスミド）に加え、T4 ライゲース（宝酒造）を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKKO-hSLC-1(S) と pAKKO-hSLC-1(L) を構築した。
- 15

- pAKKO-hSLC-1(S) および pAKKO-hSLC-1(L) で形質転換した *E. coli* DH5 α （トーヨーボー）を培養後、Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いて pAKKO-hSLC-1(S) と pAKKO-hSLC-1(L) のプラスミド DNA を調製した。これを CellPhect Transfection Kit（アマシャムファルマシアバイオテク社）を用い添付の
- 20 プロトコルに従って CHO dhfr 細胞に導入した。10 μ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個の CHO dhfr 細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。10% ウシ胎児血清を含む MEM α 培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10% 透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒト SLC-
- 25 1(S) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンおよび、ヒト SLC-1(L) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 61 クローンを選択した。

参考例 1-10 ヒト SLC-1(S) およびヒト SLC-1(L) mRNA の発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

194

参考例 1 - 9 で樹立された CHO/hSLC-1(S) 株 56 クローンおよび CHO/hSLC-1(L) 株 61 クローンの mRNA の発現量を Cytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1(S) 株および CHO/hSLC-1(L) 株の各クローンを Cytostar T Plate の各 well に 2.5×10^4 個ずつ播種して 24 時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各 well に 0.25% Triton X-100 を添加して細胞の透過性をあげた後、 ^{35}S ラベルした配列番号: 16 の riboprobe を加えてハイブリダイズさせた。20 mg/ml の RNaseA を各 well に加えて遊離の riboprobe を消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobe の放射活性を Topcounter で測定した。放射活性の高い株が mRNA 発現量が高い。 mRNA 発現量の高い 7 クローンの中から、特にクローン番号 57 を主に用いた。

実験例 1 被験化合物の GTP γ S バインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参考例 1 - 10 で得られたヒト SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 57 および参考例 1 - 4 で得られたラット SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 44 を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) にヒト、およびラット SLC-1 発現 CHO 細胞 (1×10^8 個) を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファ (10 mM NaHCO_3 、5 mM EDTA、pH 7.5) を 10 ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400 \times g で 15 分間遠心して得られた上清をさらに 100,000 \times g で 1 時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を 2 ml のアッセイバッファ [50 mM Tris-HCl (pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl_2 、100 mM NaCl、1 μ M GDP (グアノシン 5'-二リン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン] に懸濁し、100,000 \times g で 1 時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び 20 ml のアッセイ バッファに懸濁し、分注後 -80 $^\circ$ C で保存し、使用の都

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

195

度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の 96 穴プレートに、アッセイバッファーで希釈した SLC-1 発現 CHO 細胞膜画分 171 μ l を分注した後、DMSO 溶液で希釈した 3×10^{-10} M MCH 2 μ l、
 5 種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2 μ l、および [35 S]-Guanosine 5'-(γ -thio) triphosphate (第一化学薬品 社製) 25 μ l を、それぞれ添加した(細胞膜終濃度: 20 μ g/ml、[35 S]-Guanosine 5'-(γ -thio) triphosphate 終濃度: 0.33nM)。この反応液を 25℃で 1 時間、攪拌しながら反応させた後、グラスファイバー (GF-C) を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液 (50mM Tris-HCl 緩衝液
 10 pH7.5) 300 μ l で 3 回洗浄した。グラスファイバーに液体シンチレーターを 50 ml 添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率 (%) = (化合物と MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性) / (MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性) \times 100 として、結合阻害率 (%) から化合物の IC₅₀
 15 値を算出した。

結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性 (IC ₅₀ 値: nM)
実施例 1	5

20

産業上の利用可能性

化合物 (I)、(I') およびそれらの塩は、優れた MCH 受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

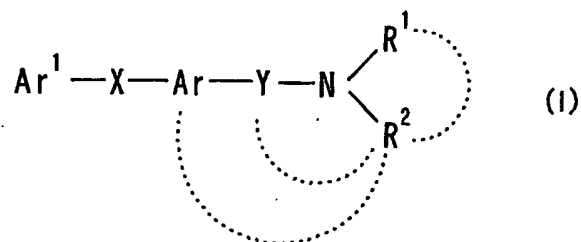
WO 01/82925

PCT/JP01/03614

196

請求の範囲

1. 式

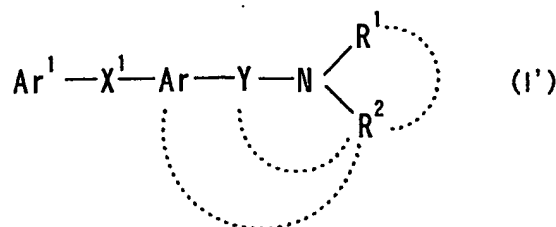


- 5 〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を；
 X および Y は同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；
 Ar は置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；
 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子、 Y および Ar とともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい〕で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。
- 10 2. R^1 および R^2 が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、 R^2 が隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する請求項1記載の剤。
- 15 3. メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。
- 20 4. 肥満症の予防・治療剤である請求項1記載の剤。
5. 式

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

197



[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を；

X^1 は CONR^8 、 NR^8CO (R^8 は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルを示す)、 OCO または COO を；

Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

Ar は置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；

R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子、 Y および Ar とともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい。ただし、 X^1 が CONR (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す) であるとき、 Ar はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシをそれぞれ1または2個有していてもよいインドールまたはベンズオキサゾールでなく； X^1 が CONH であるとき、 Ar はアルキル、アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基を有していてもよい4-メチル-2-キノロンでないか、または2-ベンゾイルアミノ-キナゾリンでなく； X^1 が COO であるとき、 Ar^1 は置換基を有していてもよい芳香族基でない。] で表される化合物またはその塩。

6. X^1 が CONR^8 または NR^8CO (R^8 は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルを示す) であり、 R^1 および R^2 が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、 R^2 が隣接する窒素原子および Y と

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

198

もに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する請求項5記載の化合物。

7. Ar¹で示される環状基が芳香族基である請求項5記載の化合物。

8. 芳香族基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および5ないし10員芳香族複素環から選ばれる2または3個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である請求項7記載の化合物。

9. Ar¹が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルおよびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個有していてもよいフェニル、ピフェニルまたはフェニル-ピリジルである請求項5記載の化合物。

10. Ar¹が、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールで置換されていてもよいピペリジニルである請求項5記載の化合物。

11. X¹がCONHまたはCOOである請求項5記載の化合物。

12. Arで示される縮合多環式芳香環が炭素数9ないし14の縮合多環式芳香族炭化水素である請求項5記載の化合物。

13. Arで示される縮合多環式芳香環が10員縮合多環式芳香族複素環である請求項5記載の化合物。

14. Arで示される縮合多環式芳香環がキノリンまたはナフタレンである請求項5記載の化合物。

15. X¹がCONR⁸またはNR⁸CO (R⁸は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルを示す) であり、Arがキノリンまたはナフタレンである請求項5記載の化合物。

25. 16. Yで示される主鎖の原子数1ないし6のスペーサーが、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸- (R⁸は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルを示す) およびハロゲン化されていてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基から選ばれる1

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

199

ないし 3 個からなる 2 価基である請求項 5 記載の化合物。

17. Y が C_{1-3} アルキレンである請求項 5 記載の化合物。

18. R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する請求項 5 記載の化合物。

5 19. 含窒素複素環がモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、1,3-チアゾリジン、1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2,3-ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたは 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンである請求項 18 記載の化合物。

20. 請求項 5 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

10 21. 請求項 5 記載の化合物のプロドラッグ。

22. 4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

15 4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-フルオロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

20 4'-クロロ-N-[2-[(2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-クロロ-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド;

25 N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

6-(4-メチルフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド;

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピ

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

200

ペリジンカルボキサミド；

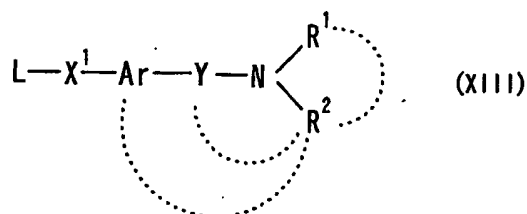
6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチン
アミド；

6-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチン

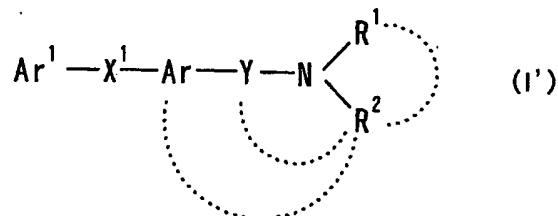
- 5 アミドまたはこれらの塩である請求項5記載の化合物。

23. 式： $\text{Ar}^1\text{-H}$ (XII)

[式中、 Ar^1 は請求項5記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、
式



- 10 [式中、Lは脱離基を、その他の記号は請求項5記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式

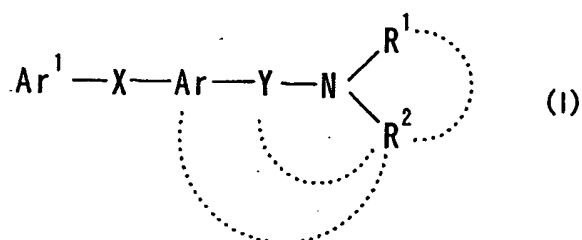


[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造方法。

- 15 24. 摂食抑制剤である請求項1記載の剤。

25. 請求項1記載のメラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療剤、高血圧治療剤および動脈硬化症治療剤から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬。

26. 式



WO 01/82925

PCT/JP01/03614

201

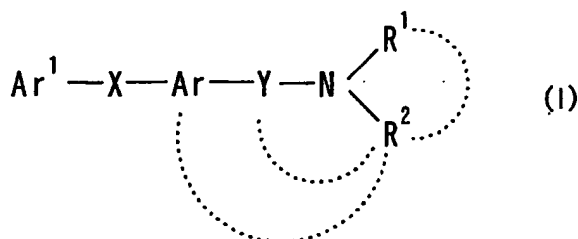
[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を；

XおよびYは同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

Arは置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；

- 5 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい] で表される化合物またはその塩の有効量を
- 10 哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防または治療方法。

27. 式



[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を；

- 15 XおよびYは同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

Arは置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；

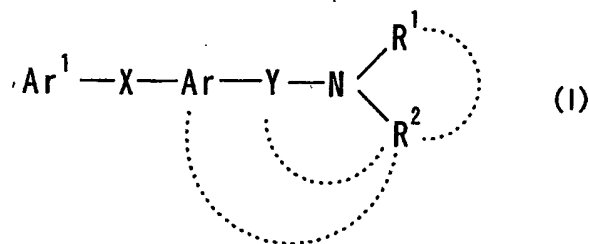
- R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい] で表される化合物またはその塩の有効量を
- 20 哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法。

- 25 28. メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤を製造するための、式

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

202



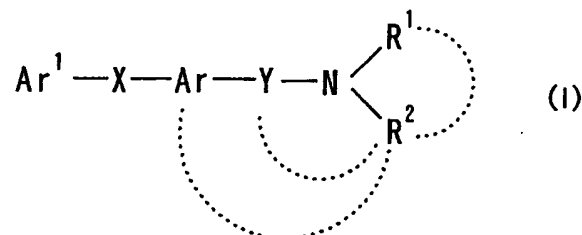
[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；

XおよびYは同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

Arは置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；

- 5 R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい] で表される化合物またはその塩の使用。
- 10

29. 肥満症の予防・治療剤を製造するための、式



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；

XおよびYは同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

- 15 Arは置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；

R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい] で表される化合物またはその塩の使用。

20

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

1 /11

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Melanin Concentrating Hormone Antagonist

<130> 2723W00P

<150> JP 2000-134295

<151> 2000-04-28

<150> JP 2000-384897

<151> 2000-12-13

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

gtcgacatgg atctgcaaac ctctgttgctg tg 32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

actagttcag gtgcctttgc ttctgtcct ct 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

2 /11

<400> 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn
 1 5 10 15
 Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
 20 25 30
 Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
 35 40 45
 Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
 50 55 60
 Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
 65 70 75 80
 Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
 85 90 95
 Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
 100 105 110
 Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
 115 120 125
 Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
 130 135 140
 Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
 165 170 175
 Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
 180 185 190
 Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
 195 200 205
 Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
 210 215 220

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

3/11

Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
 225 230 235 240
 Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg
 245 250 255
 Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr
 260 265 270
 Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr
 275 280 285
 Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser
 290 295 300
 Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys
 305 310 315 320
 Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr
 325 330 335
 Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly
 340 345 350

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rat

<400> 4

gtcgacatgg atctgcaaac ctctgttgcig tccactggcc ccaatgccag caacatctcc 60
 gatggccagg ataatctcac attgccgggg tcacctcctc gcacaggag tgtctcctac 120
 atcaacatca ttatgccttc cgtgttttgt accatctgtc tcttgggcat cgtgggaaac 180
 tccacggica tctttgctgt ggtgaagaag tccaagctac actggtgcag caacgtcccc 240
 gacatcttca tcatcaacct ctctgttggt gatctgtct tctgtctggg catgcctttc 300
 atgatccacc agctcatggg gaacggcgtc tggcactttg gggaaaccat gtgcaccctc 360
 atcacagcca tggacgcaa cagtcagttc actagcacct acatcctgac tgccatgacc 420

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

4/11

attgaccgct acttggccac cgtccacccc atctctcca ccaagttccg gaagccctcc 480
 atggccaccc tggigtatcg cctcctgtgg gcgtctcct tcatcagta caccctgtg 540
 tggctctacg ccaggctcat tcccttccca gggggtgctg tgggctgtg catccgctg 600
 ccaaaccgg acactgacct ctactgggtc actcgtacc agttttcct ggccttgcc 660
 ctccgtttg tggtcattac cgccgcatac gtgaaaatac tacagcgcat gacgtctcg 720
 gtggccccag cctcccaacg cagcatccgg ctccggaca agagggtgac ccgcacggcc 780
 attgccatct gtctggctt ctttgtgtg tgggcaccct actatgtgt gcagctgacc 840
 cagctgtcca tcagccgccc gacctcagc ttgtctact tgtacaacgc ggccatcage 900
 ttgggctatg ctacacgtg cctgaacccc ttgtgtaca tagtgcctg tgagacctt 960
 cgaaaacgt tggtgtgtc agtgaagcct gcagcccagg ggcagctccg cacggtcage 1020
 aacgtcaga cagctgaiga ggagaggaca gaaagcaaag gcacctgaac tagt 1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rat

<400> 5

gcgaauuggg uaccgggccc cccucgagg ucgacggau cgauaagcu gauaucgaau 60
 uccugcagcc cgggggauc gccacuagu ucaggugccu uugcuuucug uccucuccuc 120
 aucagcuguc ugagcguugc ugaccgugcg gacugcccc ugggcugcag gcuucacuga 180
 caacaccaag cguuuucgaa agguucaca gacacuaug uacacaaagg gguucaggca 240
 gcuguuagca uagccaagc ug 262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

caacagctgc ctcaacc 18

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

5 /11

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

cctggatgac tgcctcct 18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Human

<400> 8

```
taggtgatgt cagtgggagc catgaagaag ggagtgggga gggcagttgg gcttggaggc 60
ggcagcggct gccaggctac ggaggaagac ccccttccca actgcggggc ttgcgctccg 120
ggacaaggig gcaggcgctg gaggctgccg cagcctgcgt ggggtggaggg gagctcagct 180
cggttgtggg agcaggcgac cggcactggc tggatggacc tggaaacctc gctgctgccc 240
actggctcca acgccagcaa cacctctgat ggccccgata acctcacttc ggcaggatca 300
cctctctgca cggggagcat ctctacatc aacatcatca tgccttcggt gttcggcacc 360
atctgcctcc tgggcatcat cgggaactcc acggtcatct tcgcggtcgt gaagaagtcc 420
aagctgcaat ggtgcaacaa cgtcccgac atcttcatca tcaacctctc ggtagtagat 480
ctctcttttc tcttgggcat gcccttcatg atccaccagc tcatgggcaa tggggtgtgg 540
cactttgggg agaccaatgt caccctcacc acggccatgg atgccaatag tcagttcacc 600
agcacctaca tctgaccgc catggccatt gaccgctacc tggccactgt ccaccccatc 660
tcttccacga agttccggaa gccctctgtg gccacccagg tgatctgcct cctgtggggc 720
ctctccttca tcagcatcac cctgtgttgg ctgtatgcca gactcatccc ctcccagga 780
ggtgcagtgg gctgcggcat acgctgccc aaccagaca ctgacctcta ctggttcacc 840
ctgtaccagt ttttctggc ctttgccttg cttttgtgg tcatcacagc cgcatacgtg 900
aggatcttgc agcgcattgac gtctcagtg gccccgcct cccagcgcag catccggctg 960
```

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

6/11

cggacaaaga gggtagcccg cacagccatc gccatctgic tggctctctt tgtgtgctgg 1020
 gcaccctact aigtgttaca gctgaccag ttgtccatca gccgcccagac cctcaccitt 1080
 gtctacttat acaatggggc catcagcttg ggctatgcca acagctgcct caaccccttt 1140
 ggttacatcg tgcctgtga gacgttccgc aaacgcttgg tcctgtcggg gaagcctgca 1200
 gccagggggc agcttcgcgc tgcagcaac gctcagacgg ctgacgagga gaggacagaa 1260
 agcaaaggca cctga 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400> 9

MeT Ser Val Gly Ala MeT Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn

20	25	30
----	----	----

Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro

35	40	45
----	----	----

Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala

50	55	60
----	----	----

Thr Gly Thr Gly Trp MeT Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly

65	70	75	80
----	----	----	----

Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala

85	90	95
----	----	----

Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile MeT

100	105	110
-----	-----	-----

Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser

115	120	125
-----	-----	-----

Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn

130	135	140
-----	-----	-----

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

7/11

Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu
 145 150 155 160
 Phe Leu Leu Gly MeT Pro Phe MeT Ile His Gln Leu MeT Gly Asn Gly
 165 170 175
 Val Trp His Phe Gly Glu Thr MeT Cys Thr Leu Ile Thr Ala MeT Asp
 180 185 190
 Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala MeT Ala Ile
 195 200 205
 Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg
 210 215 220
 Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser
 225 230 235 240
 Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe
 245 250 255
 Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr
 260 265 270
 Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu
 275 280 285
 Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg MeT
 290 295 300
 Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr
 305 310 315 320
 Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val
 325 330 335
 Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser
 340 345 350
 Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu
 355 360 365
 Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

8 /11

370

375

380

Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln

385

390

395

400

Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg

405

410

415

Thr Glu Ser Lys Gly Thr

420

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

gtcgacatgg acctggaagc ctgctgctg c 31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

actagttcag gtgcctttgc tttctgtcct c 31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

9 /11

<400> 12

agtcgacatg tcagtgggag ccatgaagaa ggg 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 13

aactagtcca ggtgcctttg ctttctgtcc tct 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400> 14

gtcgacatgg acctggaagc ctgcctgctg ccactgggc ccaacgccag caacacctct 60
 gatggccccg ataacctcac ttggcagga tcacctctc gcacggggag catctcctac 120
 atcaacatca tcatgccttc ggtgttcggc accatctgcc tcctgggcat catcggaac 180
 tccacggcca tcttcgcgtt cgtgaagaag tccaagctgc actgggtgcaa caacgtcccc 240
 gacatcttca tcatcaacct ctcggtagta gatctcctct ttctcctggg catgcccttc 300
 atgatccacc agctcatggg caatgggggtg tggcactttg gggagacat gtgcaccctc 360
 atcacggcca tggatgccaa tagtcagttc accagcacct acatcctgac cgccatggcc 420
 attgaccgtt acctggccac tgtccacccc atctcttcca cgaagtccg gaagccctct 480
 glggccaccc tggatgctg cctcctgtgg gccctctcct tcatcagcat caccctgtg 540
 tggctgtatg ccagactcat ccccttccca ggaggatgag tgggctgcgg catagcctg 600
 cccaaccag acacigacct ctactggttc acctgtacc agtttttctt ggcctttgcc 660
 ctgccctttg tggatcatc acgccatcag gtgaggatcc tgcagcgcat gacgtcttca 720
 glggcccccg cctcccagcg cagcatccgg ctgcggacaa agagggtgac ccgcacagcc 780
 atcgccatct gtctggtctt ctttgtgtgc tgggcaccct actatgtgct acagctgacc 840

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

10/11

cāgttgtcca tcagccgccc gaccctcacc ttgtctact tatacaatgc ggccatcagc 900
ttgggctatg ccaacagctg cctcaacccc ttigtgtaca tctgtctctg tgagacgttc 960
cgcaaacgct tggctctgtc ggtagagcct gcagcccagg ggcagcttcg cgtgtcagc 1020
aacgtcaga cggctgacga ggagaggaca gaaagcaaag gcacctgaac tagt 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

agtcgacatg tcagtgggag ccatgaagaa gggagtgggg agggcagttg ggcttggagg 60
cggcagcggc tgcaggcta cggaggaaga ccccttccc aactgcgggg ctgcgctcc 120
gggacaaggt ggcaggcgtt ggaggctgcc gcagcctgcg tgggtggagg ggagctcagc 180
tcggttgttg gaggaggcga ccggcactgg ctggatggac ctggaagcct cgtgtctgcc 240
cactggctcc aacgccagca acacctctga tggcccgat aacctcactt cggcaggatc 300
acctctcgc acggggagca tctctacat caacatcacc atgcttccg gtgtcggcac 360
catctgcctc ctgggcatca tgggaactc cacggctacc ttgcggctcg tgaagaagtc 420
caagctgcac tggtagaaca acgtcccgga catcttacc atcaacctct cgttagtaga 480
tctctcttt ctctgggca tgccttcat gatccaccag ctcatgggca atggggtgtg 540
gcacttggg gagaccatgt gcacctcat cacggccatg gatgccaata gtcagttcac 600
cagcacctac atctgaccg ccatggccat tgaccgtac ctggccactg tccacccat 660
ctcttccag aagttccgga agcctctgt ggccacctg gtgatctgc tctgtgggc 720
cctctcttc atcagcatca cccctgtgtg gctgtatgcc agactcatcc ccttccagg 780
aggtagcagtg ggttgcgga tacgctgcc caaccagac actgacctct actggttcac 840
cctgtaccag ttttcttg cctttgccct gcctttgtg gtcattacag ccgcatacgt 900
gaggatcctg cagcgcatga cgtctcagt ggcctccgccc tccagcgca gcatccggt 960
gcggacaaag aggtgaccc gcacagccat cgccatctgt ctggtcttct ttgtgtctg 1020
ggcacctac tatgtgtac agctgaccca gtgtccacc agccgcccga cctcaccct 1080
tgtctactta tacaatgcgg ccatcagctt gggctatgcc aacagctgcc tcaacccct 1140
tgtgtacac gtgtctgtg agacgttccg caaacgcttg gtctgtcgg tgaagcctgc 1200

WO 01/82925

PCT/JP01/03614

11/11

agcccagggg cagcttcgcg ctgtcagcaa cgctcagacg gctgacgagg agaggacaga 1260

aagcaaaggc acctgaacta gtt 1283

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Human

<400> 16

caaaagcugg agcuccaccg cgguggcggc cgcucuagcc cacuaguuca ggugccuug 60

cuuucugucc ucuccucguc agccgucuga gcuugcuga cagcgcgaag cugccccugg 120

gcugcaggcu ucaccgacag gaccaagcgu uugcggaacg ucucacagag cacgauguac 180

acaaaggggu ugaggcagcu guuggcauag cccaagcuga uggccgcauu guauaaguag 240

acaaagguga gggucgggcg gcugauggac aacuggguca gcuguagcac auaguagggu 300

gcccagcaca caaagaagac cagacagaug gcgauggcug ugcgggucac ccucuuguc 360

cgcagccgga ugcugcgcug ggaggcgggg gccacugagg acguaugcg cugcaggau 420

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/167, 31/40, 31/4453, 31/4709, 31/4545, 31/454, 31/4375, 31/47, 31/4725, C07C233/80, 237/48, C07D211/16, 211/14, 211/18, 295/135, 405/12, 401/06, 417/06, 401/12, 211/22, 471/04, A61P43/00, 3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/167, 31/40, 31/4453, 31/4709, 31/4545, 31/454, 31/4375, 31/47, 31/4725, C07C233/80, 237/48, C07D211/16, 211/14, 211/18, 295/135, 405/12, 401/06, 417/06, 401/12, 211/22, 471/04, A61P43/00, 3/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/52875 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 October, 1999 (21.10.99), especially, page 83 & EP 1070054 A1 & JP 2000-226373 A	3, 4, 5-23, 24, 25, 28, 29
X	WO 95/32967 A1 (SmithKline Beecham PLC), 07 December, 1995 (07.12.95), & EP 763034 A1 & JP 10-500960 A	5-23
A	WO 98/38156 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 03 September, 1998 (03.09.98), & EP 971878 A1 & JP 11-80098 A	5-23
P, A	WO 01/21577 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 29 March, 2001 (29.03.01), (Family: none)	1-4, 5-23, 24, 25, 28, 29
P, A	WO 00/31021 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 02 June, 2000 (02.06.00) & JP 2000-212076 A	1-4, 5-23, 24, 25, 28, 29

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
30 July, 2001 (30.07.01)

Date of mailing of the international search report
07 August, 2001 (07.08.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03614

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 00/40725 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 13 July, 2000 (13.07.00), & JP 2001-141728 A	1-4, 5-23, 24, 25, 28, 29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03614

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26,27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 26 and 27 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to subject matters which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03614

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

The inventions of claims 1 to 4, 24, 25, 28, and 29 relate to melanin concentrating hormone (MCH) antagonists containing as the active ingredient compounds represented by the general formula (I) in claims 1, 28, and 29 and preventive and therapeutic drugs for MCH-related diseases such as obesity.

The inventions of claims 5 to 23 relate to compounds represented by the general formula (I') in claim 5, processes for the preparation of the compounds, and drugs for nonspecified uses containing the compounds.

In terms of chemical substance, the compounds of the general formula (I') are included among those represented by the general formula (I) in claim 1. Further, the results of prior art search reveal that two inventive concepts, i.e., "use of novel compounds as drugs" and "novel use of publicly known compounds as drugs" intermingle in claims 1 to 4, 24, 25, 28, and 29. Such being the case, a group of inventions of claims 1-4, 24, 25, 28 and 29 and a group of inventions of claims 5 to 23 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP01/03614													
<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁷ A61K31/167, 31/40, 31/4453, 31/4709, 31/4545, 31/454, 31/4375, 31/47, 31/4725, C07C233/80, 237/48, C07D211/16, 211/14, 211/18, 295/135, 405/12, 401/06, 417/06, 401/12, 211/22, 471/04, A61P43/00, 3/04</p>															
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁷ A61K31/167, 31/40, 31/4453, 31/4709, 31/4545, 31/454, 31/4375, 31/47, 31/4725, C07C233/80, 237/48, C07D211/16, 211/14, 211/18, 295/135, 405/12, 401/06, 417/06, 401/12, 211/22, 471/04, A61P43/00, 3/04</p>															
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>															
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)</p>															
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <tr> <th>引用文献の カテゴリ*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 99/52875 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 21.10月.1999 (21.10.99) especially page 83 & EP 1070054 A1 & JP 2000-226373 A</td> <td>3, 4, 5-23, 24, 25, 28, 29</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 95/32967 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 7.12月.1995 (07.12.95) & EP 763034 A1 & JP 10-500960 A</td> <td>5-23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 98/38156 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 3.9月.1998 (03.09.98) & EP 971878 A1 & JP 11-80098 A</td> <td>5-23</td> </tr> </table>				引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	WO 99/52875 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 21.10月.1999 (21.10.99) especially page 83 & EP 1070054 A1 & JP 2000-226373 A	3, 4, 5-23, 24, 25, 28, 29	X	WO 95/32967 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 7.12月.1995 (07.12.95) & EP 763034 A1 & JP 10-500960 A	5-23	A	WO 98/38156 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 3.9月.1998 (03.09.98) & EP 971878 A1 & JP 11-80098 A	5-23
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号													
X	WO 99/52875 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 21.10月.1999 (21.10.99) especially page 83 & EP 1070054 A1 & JP 2000-226373 A	3, 4, 5-23, 24, 25, 28, 29													
X	WO 95/32967 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 7.12月.1995 (07.12.95) & EP 763034 A1 & JP 10-500960 A	5-23													
A	WO 98/38156 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 3.9月.1998 (03.09.98) & EP 971878 A1 & JP 11-80098 A	5-23													
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>															
<p>* 引用文献のカテゴリ</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>															
<p>国際調査を完了した日</p> <p>30.07.01</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>07.08.01</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号 100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>森井 隆信</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3451</p>													

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/03614

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO 01/21577 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 29. 3月. 2001 (29. 03. 01) (ファミリーなし)	1-4, 5-23, 24, 25, 28, 29
P, A	WO 00/31021 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2. 6月. 2000 (02. 06. 00) & JP 2000-212076 A	1-4, 5-23, 24, 25, 28, 29
P, A	WO 00/40725 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 13. 7月. 2000 (13. 07. 00) & JP 2001-141728 A	1-4, 5-23, 24, 25, 28, 29

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/03614

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 26, 27 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲26及び27は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(特別ページ参照。)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/03614

(第II欄の続き)

請求の範囲1乃至4、24、25、28及び29記載の発明は、その請求の範囲1、28又は29における式(I)で表される化合物を有効成分とするメラニン凝集ホルモン(MCH)拮抗剤及び該MCHに起因する肥満症等の疾患の予防・治療剤に係るものである。

請求の範囲5乃至23記載の発明は、その請求の範囲5における式(I')で表される化合物、該化合物の製造法及び該化合物を含有してなる用途非特定の医薬に係るものである。

上記式(I')で表される化合物は、化合物としては、請求の範囲1における式(I)で表される化合物に包含されるものと解される。そして、先行技術調査の結果からするに、請求の範囲1乃至4、24、25、28及び29の記載によれば、そこには、「新規化合物の医薬用途発明」と「公知化合物の新規医薬用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められ、その結果、請求の範囲1乃至4、24、25、28及び29記載の発明と、請求の範囲5乃至23記載の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)